

**SYNTHÈSE TOTALE ÉNANTIOSÉLECTIVE DE LA
(11*R*)-(-)-8-ÉPI-11-HYDROXY-APHIDICOLINE PAR RÉACTIONS
DE DIELS-ALDER/ALDOL TRANSANNULAIRES EN TANDEM**

par

Guillaume Bélanger

Thèse présentée au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de docteur ès sciences (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, septembre 1999



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions et
services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-56986-1

Canada

*Cet ouvrage est dédié à ma douce étincelle,
Sophie,
ainsi qu'à mes chers parents,
Brigitte et Jean-Paul.*

Le 4 oct. 99, le jury suivant a accepté cette thèse dans sa version finale.
date

Président-rapporteur: M. Luc Ruest
Département de chimie _____

Membre: M. Claude Spino
Département de chimie _____

Membre: M. Pierre Deslongchamps
IPS _____

Membre: M. Robert Déziel
Bio-Méga/Boehringer Ingelheim recherche inc. _____

SOMMAIRE

Au cours de cette thèse, nous verrons la synthèse totale de la (11*R*)-(-)-8-épi-11-hydroxy-aphidicoline et toutes les recherches pour y arriver. Le présent ouvrage sera divisé en quatre grandes parties. Dans un premier temps, nous étudierons la synthèse du tétracycle, en passant par un intermédiaire macrocyclique à quinze membres. Or, un problème de déprotection nous a obligé à synthétiser plusieurs macrocycles, que nous aborderons un à un. Dans cette première partie seront aussi présentées les améliorations apportées à la séquence de première génération, soit l'augmentation de la convergence par un couplage de Stille et l'augmentation des rendements, surtout en ce qui a trait aux étapes-clé.

Deuxièmement, nous nous attarderons sur les transformations du cycle D du produit tétracyclique de Diels-alder/aldol transannulaires en tandem, en explorant toutes les voies essayées.

En troisième lieu, nous nous pencherons sur les transformations du cycle A du squelette tétracyclique, en passant par les études modèles sur une décalone. Cette section se terminera par l'achèvement de la synthèse de la (11*R*)-(-)-8-épi-11-hydroxy-aphidicoline.

Finalement, nous aborderons les voies envisagées pour compléter la synthèse du produit naturel, soit l'aphidicoline, en déviant quelque peu de la séquence développée. Une synthèse de troisième génération, plus courte et plus efficace mais toujours en utilisant les informations présentées dans cette thèse, sera aussi proposée.

REMERCIEMENTS

Je désire remercier le professeur Pierre Deslongchamps qui m'a permis de devenir le chimiste que je suis aujourd'hui en m'ayant accepté dans son laboratoire. Les nombreuses discussions sur mon projet de recherche m'ont grandement enrichi et m'ont ouvert sur une manière passionnante de voir la chimie.

Merci à mes collègues de laboratoire pour les "quiz chimiques du trailer", pour les échanges et les bon moments, particulièrement à Louis "Lob" Barriault, Rico Lavoie, Luc Ouellet, Alexandre l'Heureux, Eric Marseau, Serge Phoenix, Samuel Fortin et Laurence Dubé. Merci aussi à Sylvain Chénard pour son travail lors d'un projet de terme.

Je tiens à remercier ceux qui ont contribué à la réalisation de ce projet, spécialement M. Gaston Boulay pour la spectrométrie de masse, Dr Normand Pothier pour la spectroscopie RMN, M. Marc Drouin pour la diffraction des rayons-X et M. Réal Dubuc pour le soufflage de verre.

Un merci particulier s'adresse à mes parents pour m'avoir encouragé depuis tout petit dans toutes mes entreprises, pour la persévérance et la patience qu'ils m'ont inculqués, et pour leur fidèle soutien moral.

Finalement, je désire profondément remercier mon épouse, Sophie. Son amour inconditionnel, sa présence rassurante et ses encouragements m'ont été plus que précieux pour passer à travers les bouts difficiles. Son appui et son immense générosité y sont pour une grande part dans la réussite de cette thèse et je lui en suis très reconnaissant.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	IV
REMERCIEMENTS.....	V
TABLE DES MATIÈRES.....	VI
LISTE DES SCHÉMAS.....	IX
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES FIGURES.....	XIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XV
 INTRODUCTION.....	 1
1- RÉACTION DE DIELS-ALDER.....	1
1.1 Types de Diels-Alder.....	1
1.2 Activation de la réaction de Diels-Alder avec les acides de Lewis et explications par la théorie des orbitales moléculaires frontières....	3
2- GÉNÉRALITÉS SUR L'APHIDICOLINE.....	6
2.1 Activité biologique.....	6
2.2 Revue brève de la littérature.....	7
2.2.1 Synthèse totale de la (±)-aphidicoline par Trost.....	7
2.2.2 Synthèse totale de la (±)-aphidicoline par McMurry.....	9
2.2.3 Synthèse totale de la (±)-aphidicoline par Corey.....	10
2.2.4 Synthèse totale de la (±)-aphidicoline par Ireland.....	11
2.2.5 Synthèse totale de la (+)-aphidicoline par Holton.....	12
2.2.6 Synthèse totale de la (+)-aphidicoline par Fukumoto et Toyota.....	13
2.2.7 Synthèse totale de la (+)-aphidicoline par Smith III.....	14
3- APPROCHE DE PREMIÈRE GÉNÉRATION POUR LA SYNTHÈSE DE L'APHIDICOLINE.....	16
4- DESCRIPTION DU PROJET.....	28

RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	34
CHAPITRE 1. SYNTHÈSE DU MACROCYCLE ET DIELS-ALDER/ALDOL TRANSANNULAIRES EN TANDEM: VOIES EXPLORÉES.....	34
1.1 Introduction.....	34
1.2 Voie de l'alcool allylique protégé sous forme d'éther méthylique...	35
1.3 Voie débutant avec un éther triéthylsilylé.....	51
1.4 Voie de l'alcool allylique protégé sous forme d'éther <i>p</i> -méthoxybenzylique.....	53
1.5 Voie de l'alcool allylique protégé sous forme d'éther triméthylsilyléthylque.....	60
1.6 Voie de l'alcool allylique protégé sous forme d'éther méthylique (second essai) et Diels-Alder/aldol transannulaires en tandem....	66
CHAPITRE 2. FONCTIONNALISATION DU CYCLE D DU SQUELETTE.....	73
2.1 Introduction.....	73
2.2 Alkylations sur la cétone en C16.....	76
2.3 Oléfination en exométhylène - transformation en triol.....	80
2.3.1 Via époxydation.....	80
2.3.2 Via iodocarbonatation.....	82
2.3.3 Via dihydroxylation.....	84
2.4 Oléfination en éther d'énol - transformation en dihydroxyaldéhyde.....	85
CHAPITRE 3. FONCTIONNALISATION DU CYCLE A DU SQUELETTE ET FIN DE LA SYNTHÈSE DE LA (11 <i>R</i>)-(-)-8-ÉPI-11-HYDROXY- APHIDICOLINE.....	94
3.1 Introduction.....	94
3.2 Première étude modèle sur la décalone.....	95
3.3 Application des acétates d'énol au pentacycle.....	98
3.4 Deuxième étude modèle sur la décalone.....	101
3.5 Application des éthers d'énol sur le pentacycle.....	104

3.6 Fin de la synthèse de la (11 <i>R</i>)-(-)-8-épi-11-hydroxy-aphidicoline et preuve de la stéréochimie en C3 et C4.....	113
CHAPITRE 4. VOIES ENVISAGÉES POUR TERMINER LA SYNTHÈSE DE LA (+)-APHIDICOLINE.....	117
4.1 Voie vers la (+)-aphidicoline.....	117
4.2 Synthèse de troisième génération.....	123
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	128
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	130
REMARQUES GÉNÉRALES.....	130
MODES OPÉRATOIRES.....	13?
BIBLIOGRAPHIE.....	2??
ANNEXE 1: LISTE DES SPECTRES DE RMN DES PROTONS.....	2??

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.....	1
Schéma 2.....	2
Schéma 3.....	8
Schéma 4.....	9
Schéma 5.....	10
Schéma 6.....	11
Schéma 7.....	12
Schéma 8.....	13
Schéma 9.....	14
Schéma 10.....	17
Schéma 11.....	19
Schéma 12.....	20
Schéma 13.....	21
Schéma 14.....	23
Schéma 15.....	25
Schéma 16.....	26
Schéma 17.....	27
Schéma 18.....	29
Schéma 19.....	31
Schéma 20.....	36
Schéma 21.....	38
Schéma 22.....	39
Schéma 23.....	41
Schéma 24.....	44
Schéma 25.....	46
Schéma 26.....	49
Schéma 27.....	52
Schéma 28.....	54

Schéma 29.....	56
Schéma 30.....	57
Schéma 31.....	59
Schéma 32.....	61
Schéma 33.....	62
Schéma 34.....	63
Schéma 35.....	65
Schéma 36.....	67
Schéma 37.....	70
Schéma 38.....	74
Schéma 39.....	75
Schéma 40.....	76
Schéma 41.....	77
Schéma 42.....	78
Schéma 43.....	79
Schéma 44.....	81
Schéma 45.....	83
Schéma 46.....	84
Schéma 47.....	86
Schéma 48.....	88
Schéma 49.....	90
Schéma 50.....	92
Schéma 51.....	94
Schéma 52.....	95
Schéma 53.....	97
Schéma 54.....	99
Schéma 55.....	102
Schéma 56.....	105
Schéma 57.....	107

Schéma 58.....	108
Schéma 59.....	111
Schéma 60.....	113
Schéma 61.....	114
Schéma 62.....	115
Schéma 63.....	118
Schéma 64.....	119
Schéma 65.....	120
Schéma 66.....	122
Schéma 67.....	123
Schéma 68.....	125

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Conditions essayées de dé- <i>t</i> -butoxycarbonylation sur le β -cétoester macrocyclique 121	42
Tableau 2. Comparaison des séquences avec le β -cétoester <i>t</i> -butylique 113 , le β -cétoester méthylique 114 (première et deuxième génération) et la β -cétosulfone 115	47
Tableau 3. Conditions essayées pour la déprotection de l'éther triméthylsilylé macrocyclique 177 en alcool 162	64
Tableau 4. Comparaison des rendements globaux des séquences de première et de deuxième génération.....	71
Tableau 5. Essais d'époxydation de l'exométhylène 89 en époxyde 90	81
Tableau 6. Essais de protection de l'alcool 89 en carbonate 200	83
Tableau 7. Essais d'activation du benzyloxychlorométhane avec différents acides de Lewis pour l'alkylation sur l'énolate de l'énone 241	103
Tableau 8. Essais de réduction de la cétone 256 en diol 257	112
Tableau 9. Agent desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.....	130
Tableau 10. Abréviations utilisées pour les descriptions de spectres.....	132

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Énergies des orbitales moléculaires frontières d'un diène et d'un diénophile pour la réaction de Diels-Alder avec et sans activation par acide de Lewis (A.L.).....	4
Figure 2. Approches <i>endo</i> et <i>exo</i> dans la réaction de Diels-Alder, avec et sans activation par acide de Lewis (A.L.).....	5
Figure 3. (+)-Aphidicoline.....	6
Figure 4. Approches <i>endo</i> et <i>exo</i> pour le Diels-Alder transannulaire sur le macrocycle <i>trans-cis-cis</i> (T.C.C.) 42	18
Figure 5. Conformères possibles pour expliquer la diastéréosélectivité du D.A.T.A. sur le macrocycle T.C.C. 42	19
Figure 6. États de transition de la réaction de D.A.T.A. pour les macrocycles 75 et 77	24
Figure 7. Structures visées.....	32
Figure 8. Superposition des structures minimisées (AM1) de l'aphidicoline (7) et de la 8-épi-aphidicoline (96) (vue stéréoscopique, hydroxyles pointés)....	32
Figure 9. Attaque du bromodiméthylborane sur l'éther méthylique allylique macrocyclique 125	50
Figure 10. Attaques possibles en C16 sur la cétone 88	73

Figure 11. Structure rayons-X du diol 211	89
Figure 12. Vues stéréoscopiques et énergies relatives des structures minimisées (AM1) pour les éthers d'énol 238 et 239 ($\text{SiR}_3 = t\text{-Bu}$ et $\text{CH}(\text{OMe})_2 = \text{CH}_3$).....	100
Figure 13. Vues stéréoscopiques et énergies relatives des structures minimisées (AM1) pour les éthers d'énol 267 et 270 ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2 = \text{CH}_3$ et $\text{C}(=\text{O})\text{Im} = \text{CH}_3$).....	121
Figure 14. Approches <i>endo</i> et <i>exo</i> pour le Diels-Alder transannulaire sur le macrocycle <i>trans-trans-cis</i> (T.T.C.) 282	126
Figure 15. Conformères possibles pour expliquer la diastéréosélectivité du D.A.T.A. sur le macrocycle T.T.C. 282	126

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Å	Angstrom
Ac	Acétyle
acac	Acétoacétonate
ADN	Acide désoxyribonucléique
AIBN	Azabis(<i>i</i> -butyro)nitrile
A.L.	Acide de Lewis
APTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
ARN	Acide ribonucléique
BOM	Benzyloxyméthyle
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
°C	Degré Celsius
CCM	Chromatographie sur couche mince
Cp	Cyclopentadiényle
D.A.T.A.	Diels-Alder transannulaire
dba	Dibenzylidèneacétone
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	Diéthylazadicarboxylate
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyrane
DIBALH	Hydruure de di- <i>i</i> -butylaluminium
DIPEA	Di- <i>i</i> -propyléthylamine
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
DME	Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EE	Éthoxyéthyle
Et	Éthyle
éq	Equivalent
g	Gramme
h	Heure

HCA	Hexachloroacétone
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
$h\nu$	Irradiation aux rayons ultraviolets
HMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure
HOMO	La plus haute orbitale moléculaire occupée
Hz	Hertz
<i>i</i>	iso
Im	Imidazole
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
LAH	Aluminohydruure de lithium
LDA	Di- <i>i</i> -propylamidure de lithium
LUMO	La plus basse orbitale moléculaire inoccupée
<i>m</i>	méta
M	Molaire
M ⁺	Masse ionisée
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
mg	Milligramme
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mol	Mole
MOM	Méthoxyméthyle
Ms	Méthanesulfonyle
MTM	Méthylthiométhyle
<i>n</i>	néo
NMMO	<i>N</i> -Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
PMB	<i>p</i> -Méthoxybenzyle
<i>p</i> -MBOM	<i>p</i> -Méthoxybenzyloxyméthyle
ppm	Partie par million
PCC	Chlorochromate de pyridinium

P.f.	Point de fusion
Ph	Phényle
P.M.	Pièges moléculaires
Pr	Propyle
PPTS	<i>p</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
psi	Livre par pouce carré
Py	Pyridine
<i>R</i>	Rectus
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SE	Triméthylsilyléthyle
SEM	Triméthylsilyléthoxyméthyle
SM	Spectre de masse
SMHR	Spectre de masse de haute résolution
<i>t</i>	tertio
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDMS	<i>t</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>t</i> -Butyldiphénylsilyle
T.C.C.	<i>trans-cis-cis</i>
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonate
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyranyle
TIPSOTf	Trifluorométhanesulfonate de tri- <i>i</i> -propylsilyle
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
tol	Toluyle
TPAP	Perruthénate de tétra- <i>n</i> -propylammonium
T.S.C.	<i>trans-anti-cis</i>
Ts	<i>p</i> -Toluènesulfonyle
T.S.T.	<i>trans-syn-trans</i>

INTRODUCTION

1- RÉACTION DE DIELS-ALDER.

1.1 Types de Diels-Alder.

La réaction de Diels-Alder, découverte en 1928¹, a depuis fait l'objet de bien des recherches par de nombreux auteurs. Cette cycloaddition [4+2] à six électrons π , entre un diène conjugué et un diénophile, peut être classée dans l'une ou l'autre des catégories suivantes: bimoléculaire, intramoléculaire ou transannulaire (schéma 1).

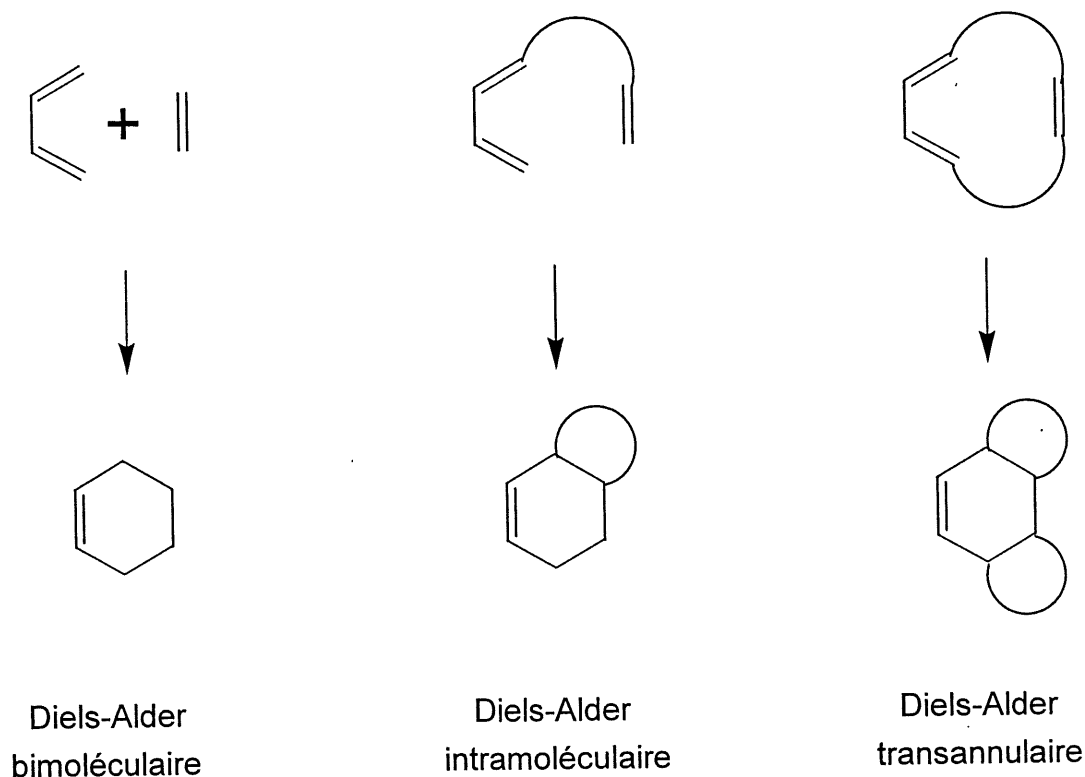


Schéma 1

Le Diels-Alder bimoléculaire est le plus simple mais comporte de nombreuses limites. Quoique deux nouveaux liens carbone-carbone soient créés, la réaction donne

souvent lieu à des mélanges de régioisomères (**3** et **4**, schéma 2) et à des stéréoisomères (**5** et **6**, schéma 2).

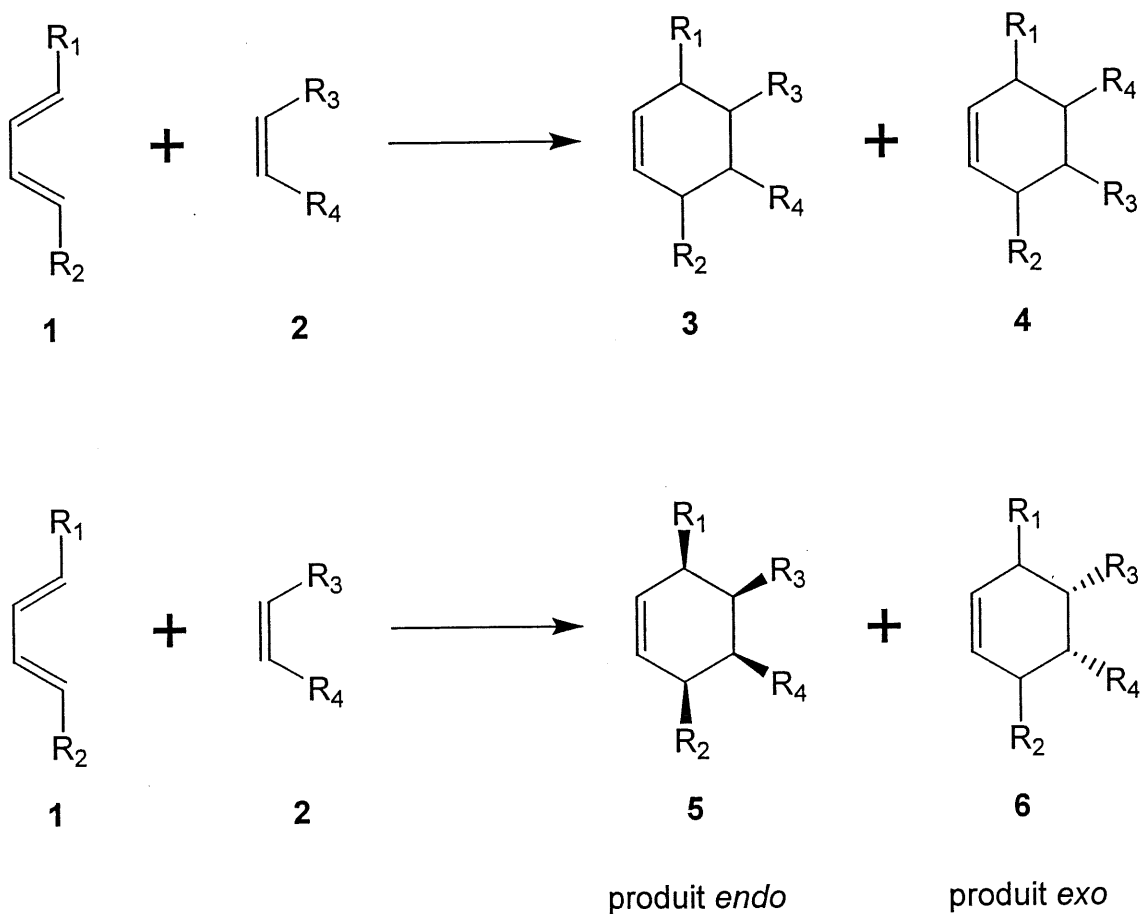


Schéma 2

La version intramoléculaire, pour sa part, offre un avantage sur la première à ce niveau. Le diène et le diénophile étant attachés, la régiochimie est habituellement bien contrôlée. Cependant, comme pour la cycloaddition bimoléculaire, des températures souvent élevées sont nécessaires pour qu'il y ait réaction. Les fonctions présentes sur les molécules doivent donc être thermiquement stables, ce qui limite l'applicabilité de la méthode pour des systèmes plus complexes. Il est aussi possible d'activer la réaction par l'ajout d'un acide de Lewis, pour autant que le

diénophile (ou le diène, dans le cas d'une demande électronique inverse) soient conjugués à une fonction carbonyle.

Finalement, pour ce qui est des Diels-Alder transannulaires, notre laboratoire s'est penché sur son étude depuis une quinzaine d'années². Cette version de la réaction de cycloaddition offre plusieurs avantages sur les versions intramoléculaires et bimoléculaires. Du fait que le diène et le diénophile soient attachés ensemble en un macrocycle, ils ont déjà beaucoup plus de probabilité de faire le Diels-Alder de par leur proximité. La réaction est hautement régiosélective et souvent très stéréosélective.

Vue cette probabilité accrue de réagir, les températures nécessaires à la réaction sont généralement plus faibles que dans les versions intramoléculaires correspondantes.

1.2 Activation de la réaction de Diels-Alder avec les acides de Lewis et explications par la théorie des orbitales moléculaires frontières.

Tel que mentionné précédemment, la réaction de Diels-Alder peut être activée, entre autres, par l'ajout d'un acide de Lewis, dans les cas où le diénophile est conjugué à un carbonyle³. En regardant de plus près ce qui se passe au niveau des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO), nous nous apercevons que l'activation du diénophile, par exemple, abaisse l'énergie de sa LUMO, orbitale prédominante utilisée pour les prédictions des Diels-Alder à demande électronique normale^{4a} (figure 1). La différence d'énergie entre la LUMO* du diénophile et la HOMO du diène se trouvant diminuée ($\Delta E^* < \Delta E$), l'énergie de l'état de transition de la cycloaddition est par le fait même elle aussi abaissée, ce qui se traduit expérimentalement par une température plus basse nécessaire à la réaction.

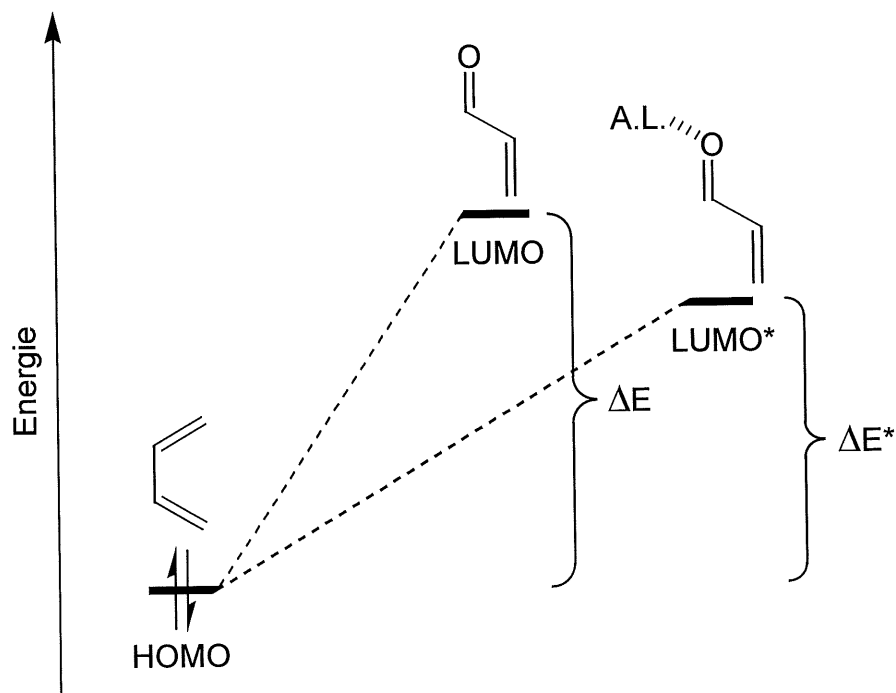


Figure 1. Énergies des orbitales moléculaires frontières d'un diène et d'un diénophile pour la réaction de Diels-Alder avec et sans activation par acide de Lewis (A.L.)⁴.

D'autre part, dans une réaction sans activation, l'approche *endo* est généralement favorisée au détriment de l'approche *exo* par une interaction orbitalaire stabilisante à l'état de transition (figure 2). Or, l'activation par un acide de Lewis a aussi pour effet d'augmenter le coefficient (grosceur) des lobes sur les atomes 1 et 3 du diénophile, augmentant du même coup l'interaction stabilisante de l'approche *endo*⁴, alors que l'augmentation de ces coefficients n'a aucune incidence significative pour l'approche *exo*.

La théorie des orbitales moléculaires frontières fournit donc une explication sur l'effet de l'activation par acides de Lewis de la réaction de Diels-Alder, à savoir une baisse de température et une sélectivité *endo* accrue⁴.

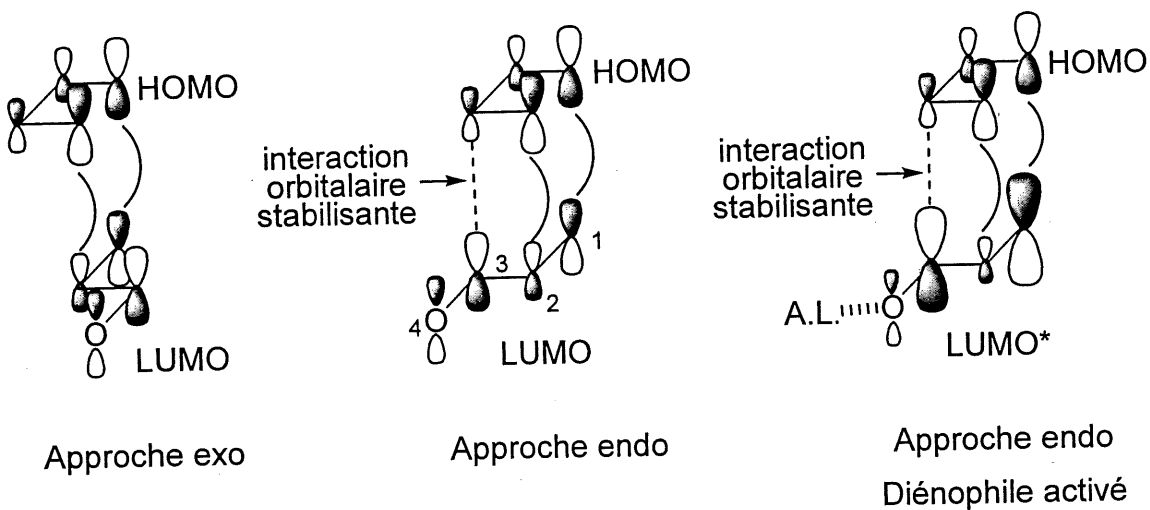


Figure 2. Approches *endo* et *exo* dans la réaction de Diels-Alder, avec et sans activation par acide de Lewis (A.L.).

D'autres activations possibles proviennent de l'utilisation d'acides de Brönsted, d'anticorps catalytiques, d'enzymes, d'ultrasons, ou de radicaux cations⁵, mais nous ne les aborderons pas dans cet ouvrage.

2- GÉNÉRALITÉS SUR L'APHIDICOLINE.

2.1 Activité biologique.

L'aphidicoline (**7**, figure 3) est un diterpène tétracyclique isolé de champignons, plus particulièrement du *Cephalosporium aphidicola*⁶. Sa structure a été élucidée par le groupe de Hesp en 1972⁷.

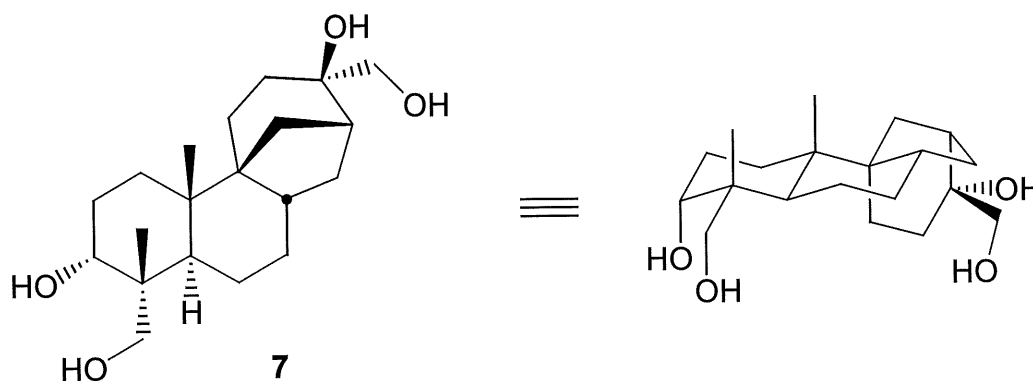


Figure 3. (+)-Aphidicoline.

Ce tétraol est connu pour inhiber la croissance des cellules eucaryotes ainsi que celles de certains virus, notamment le virus *Herpès simplex* type 1, le SV40 et le *Vaccinia*, par inhibition sélective de l'ADN polymérase α des cellules infectées. Cet arrêt de la croissance cellulaire ou virale est dû à l'inhibition hautement spécifique de la réplication de l'ADN viral, sans interférer avec les processus de synthèse d'ADN au niveau des mitochondries, d'ARN, de protéines, de précurseurs d'acides nucléiques ou de tout autre processus métabolique majeur^{8, 9}.

L'aphidicoline est donc extrêmement utile pour l'élucidation du rôle de l'ADN polymérase α dans la réplication d'ADN au niveau du noyau des cellules, du rôle de l'ADN polymérase γ dans la synthèse d'ADN au niveau des mitochondries, en plus du

rôle des ADN polymérase α et β impliquées dans les processus de réparation de l'ADN. En fait, une application importante de l'aphidicoline en laboratoire est son utilisation pour la synchronisation des cycles des cellules eucaryotes en culture *in vitro* ou *in vivo*⁹.

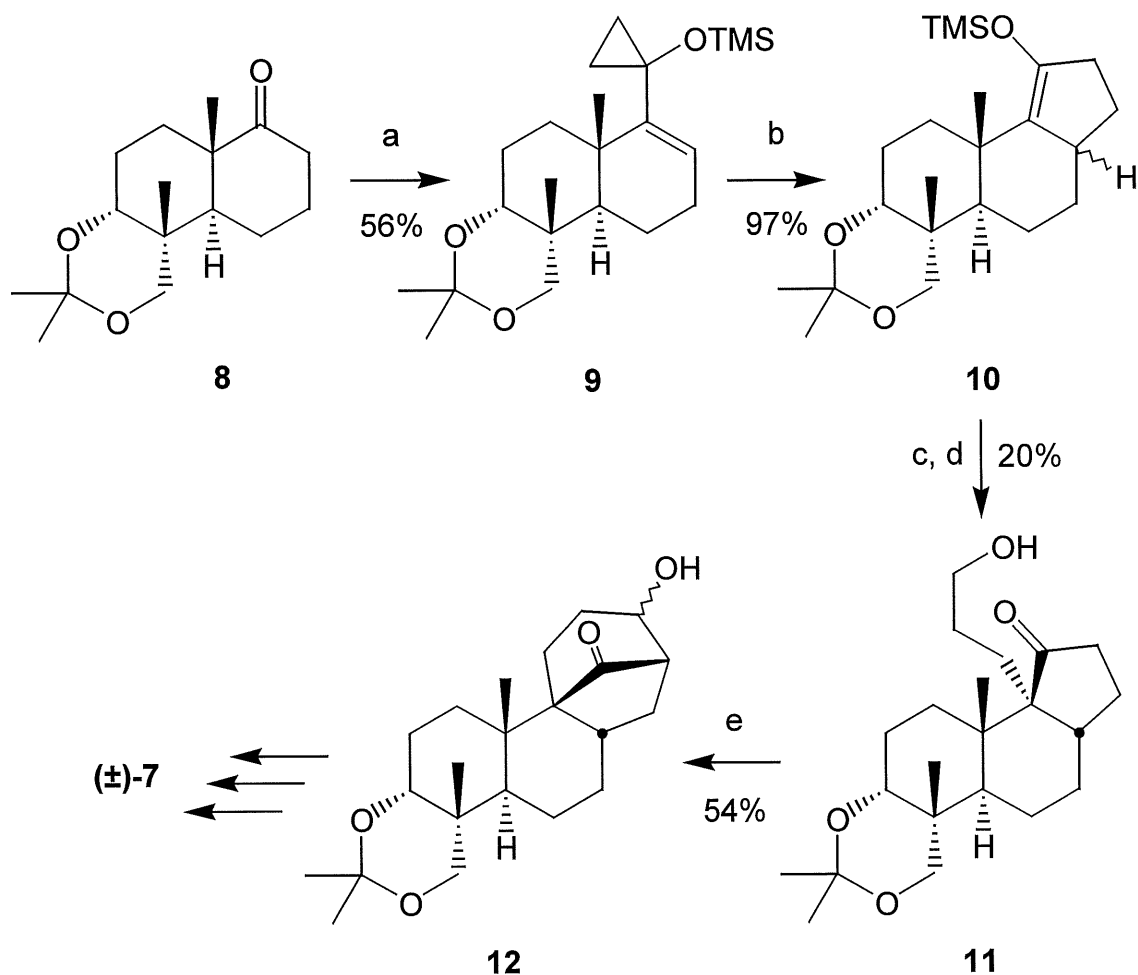
Les propriétés de ce produit naturel ont d'ailleurs généré un grand intérêt de la part de chercheurs pour son usage en médecine. Dû au mécanisme d'action spécifique de l'aphidicoline, cette dernière pourrait être utilisée pour contrôler la croissance cellulaire excessive chez les patients atteints de cancer, de psoriasis ou autre dermatite, sans effet néfaste chez les cellules peu prolifères. À cet égard, lorsqu'administrée à des souris, les plus hauts taux d'aphidicoline ont été trouvés dans les tissus à prolifération active, alors que peu ou pas d'aphidicoline a été notée dans les neurones ou dans les cellules du myocarde¹. Aussi, une autre étude démontre que l'aphidicoline inhibe la croissance de lymphocytes B et T leucémiques, sans toxicité dénotée⁹.

2.2 Revue brève de la littérature.

Depuis sa découverte et l'élucidation de sa structure, plusieurs synthèses totales et formelles de l'aphidicoline ont été publiées. Trost¹⁰ et McMurry¹¹ ont été les premiers à compléter, indépendamment, des synthèses de l'aphidicoline en 1979. Par la suite, huit autres différents auteurs ont fait paraître leurs approches¹²⁻¹⁹. Nous verrons, au cours des sections qui suivront, quelques-unes de ces synthèses, retenues pour leur originalité et leur efficacité.

2.2.1 Synthèse totale de la (\pm)-aphidicoline par Trost¹⁰.

Trost a débuté avec un intermédiaire avancé, soit la cétone **8**, transformée en dérivé cyclopropyle **9** à 56% de rendement (schéma 3). Une pyrolyse du cyclopropane



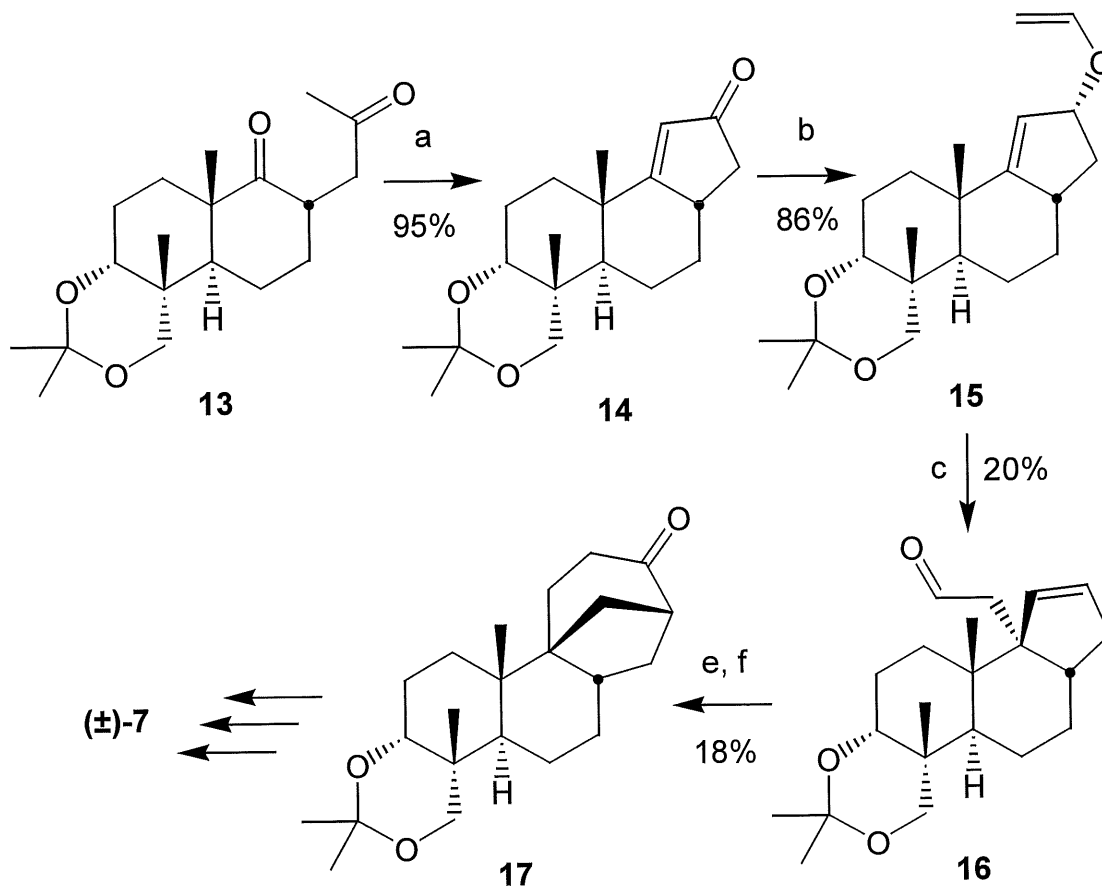
(a) i- $c\text{-C}_3\text{H}_5\text{SPh}_2\text{BF}_4$, KOH, DMSO; ii- PhSeSePh , NaBH_4 , DME, 60°C ; iii- $\text{CH}_3\text{C}(\text{OSi}(\text{CH}_3)_3)=\text{NSi}(\text{CH}_3)_3$, Et_3N , PhH, 60°C (b) 'Flash vacuum', 610°C (c) $n\text{-BuLi}$, THF, 23°C ; HMPA, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{I}$, 85°C (d) $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{BH}$, diglyme, 0°C ; NaOH, H_2O_2 , 45°C (e) PCC, NaOAc, CH_2Cl_2 , 23°C ; KOH, MeOH, 23°C .

Schéma 3

vinyle **9** a fourni presque quantitativement le tétracycle **10**. Une fonction allyle a ensuite été alkylée sur l'énolate de l'éther d'énol **10**, suivie d'une hydroboration pour générer **11** avec un rendement de 20% pour ces deux étapes. Après oxydation de l'alcool **11**, une condensation aldolique à 54% a servi à compléter le squelette. Le composé **12** formé a ensuite mené au produit naturel en quelques étapes.

2.2.2 Synthèse totale de la (±)-aphidicoline par McMurry¹¹.

Pour ce qui est de l'approche de McMurry (schéma 4), les points forts de sa synthèse consistent en la transformation du composé **13** en cyclopenténone **14** par annélation de Robinson avec un rendement de 95%, pour ensuite préparer l'introduction du cycle D. Ce dernier a été formé par, en premier lieu, fabrication de l'éther d'énol **15** (86%), suivie d'un réarrangement de Claisen pour générer l'aldéhyde **16** (20%), transformation de l'aldéhyde en tosylate et cyclisation en cétone **17** (18%). Cette dernière a conduit à l'aphidicoline (**7**) après fonctionnalisation de la cétone.

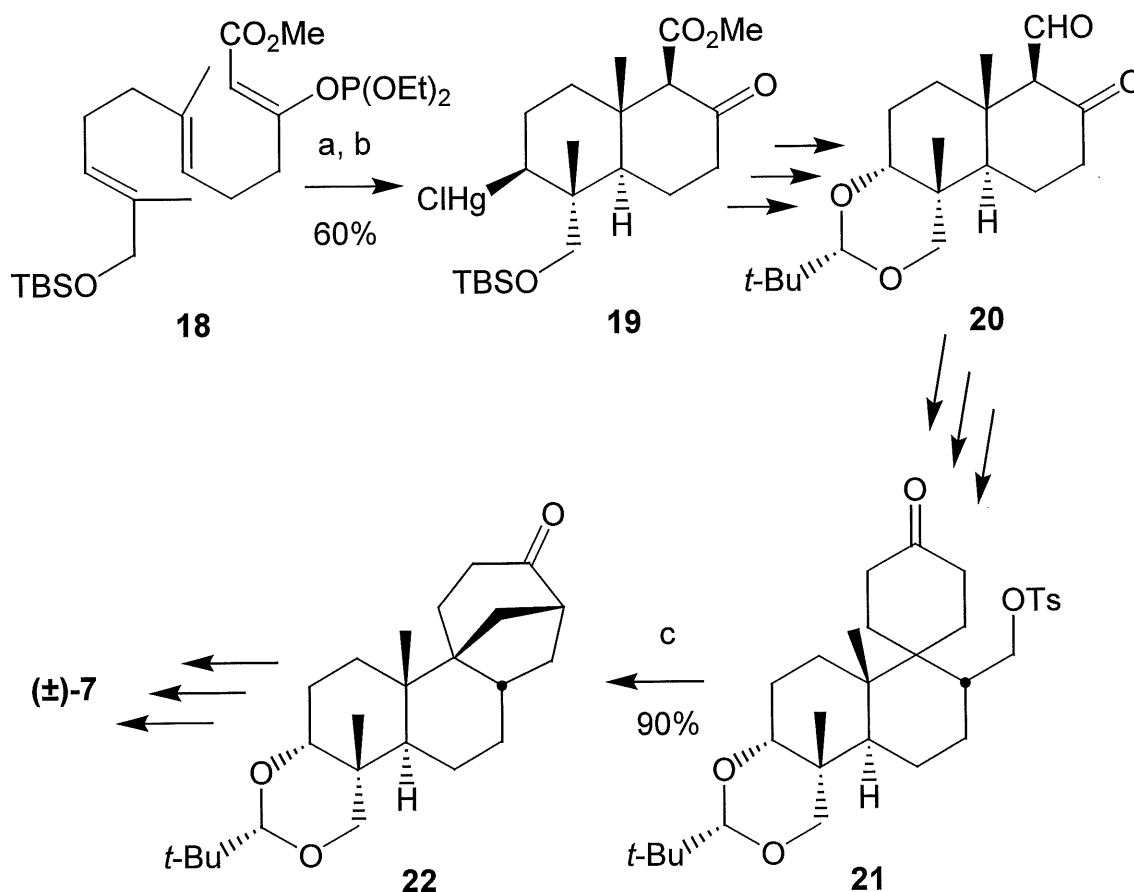


(a) NaH, *t*-amylalcool (trace), PhH, reflux (b) LAH, Et₂O (c) CH₃CH₂OCH=CH₂, Hg(OAc)₂, reflux (d) tube scellé, 360°C (e) LAH, THF; *p*-TsCl, py (f) Na₂Fe(CO)₄, *N*-méthylpipéridinone, 50°C.

Schéma 4

2.2.3 Synthèse totale de la (±)-aphidicoline par Corey¹².

Dans la synthèse de Corey (schéma 5), la cyclisation du phosphate d'énol **18** en bicyclic correctement fonctionnalisé **19** à 60% de rendement constitue sans doute une des plus belles étapes de sa séquence. Le produit **19** a été ensuite transformé, en plusieurs étapes, en β-cétoaldéhyde **20**. Puis l'auteur a d'abord construit le cycle D (**21**), suivi du cycle C (par déplacement du tosylate, 90%). Il a donc suivi un ordre inverse à celui des deux premières synthèses. Le composé **22** a ensuite mené à la (±)-aphidicoline en 4 étapes.

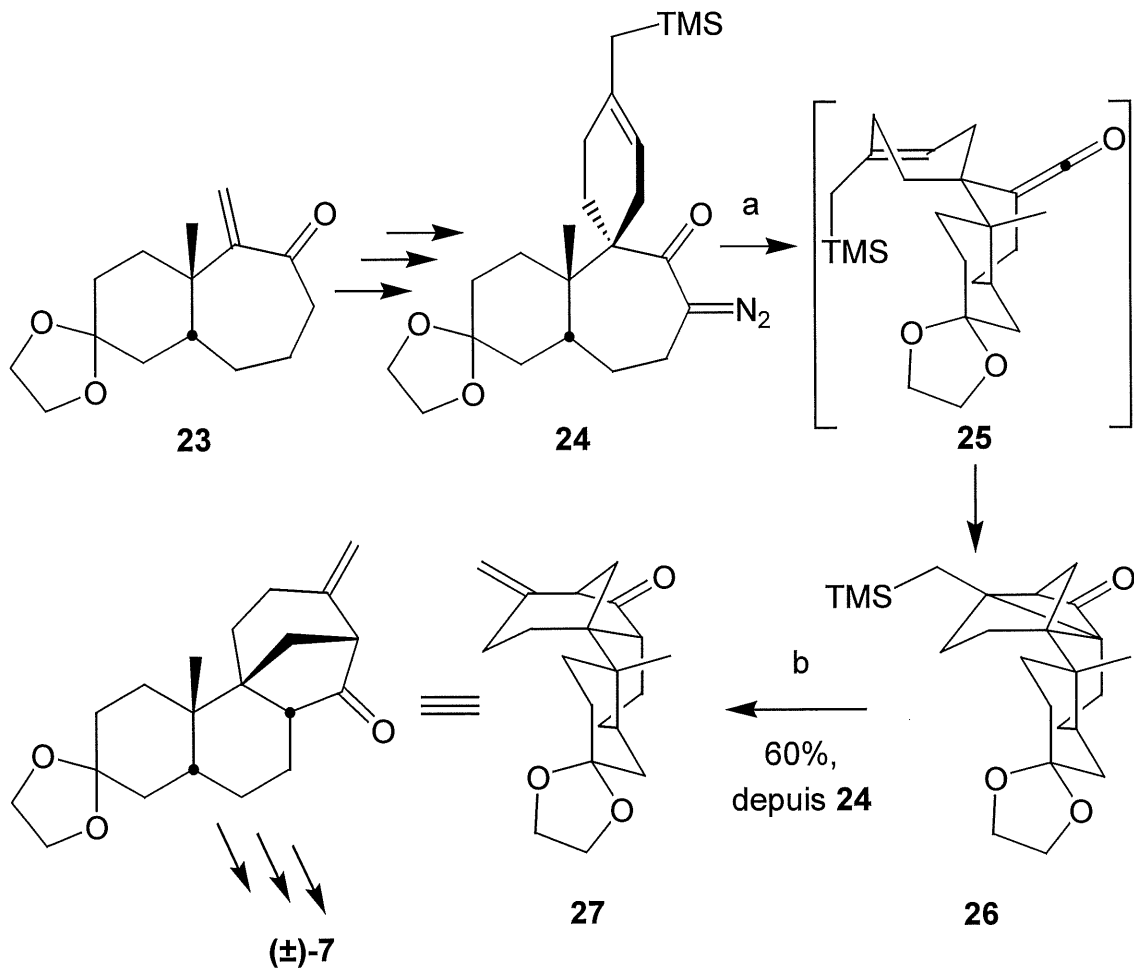


(a) $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{Hg}$, MeNO_2 , 0°C (b) NaCl , H_2O (c) $t\text{-Bu}_2\text{NLi}$, 2-méthyltétrahydrofurane, -120°C .

Schéma 5

2.2.4 Synthèse totale de la (±)-aphidicoline par Ireland¹³.

L'approche d'Ireland, pour sa part, est totalement différente des autres, en ce sens qu'il forme un cycle B à 7 membres **23** (schéma 6). Ce dernier est transformé en composé diazo **24**, générant ainsi le précurseur de l'étape-clé, constituée d'un réarrangement de Wolf photochimique et d'une cycloaddition [2+2] du cétène **25** formé sur l'alcène du cycle D. L'ouverture du produit **26** à l'aide de gel de silice fournit alors le tétracycle **27** (60%, deux étapes) conduisant au produit naturel désiré.

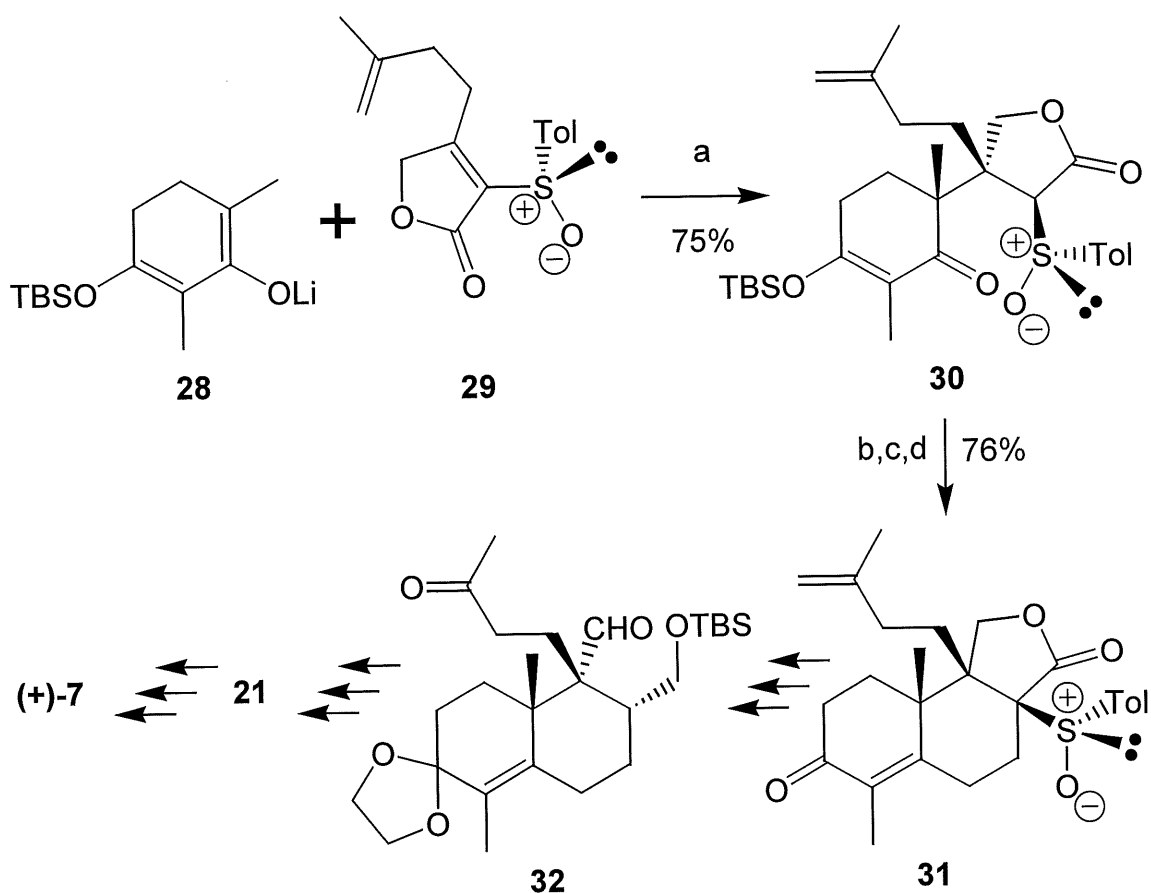


(a) $h\nu$, Et_2O , -73°C (b) SiO_2 , Et_2O , éther de pétrole.

Schéma 6

2.2.5 Synthèse totale de la (+)-aphidicoline par Holton¹⁴.

La première synthèse totale énantiosélective de l'aphidicoline revient à Holton. Ce dernier a introduit la chiralité par une réaction de Michaël entre l'énolate **28** et le (S)-(+)-sulfinylbuténolide **29** pour générer le bicyclic **30** à 75% de rendement (schéma 7). Le cycle B a ensuite été complété, puis la lactone **31** produite a été ouverte et transformée en aldéhyde **32**. La synthèse totale formelle a été achevée en obtenant l'intermédiaire **21** de la séquence de Corey.

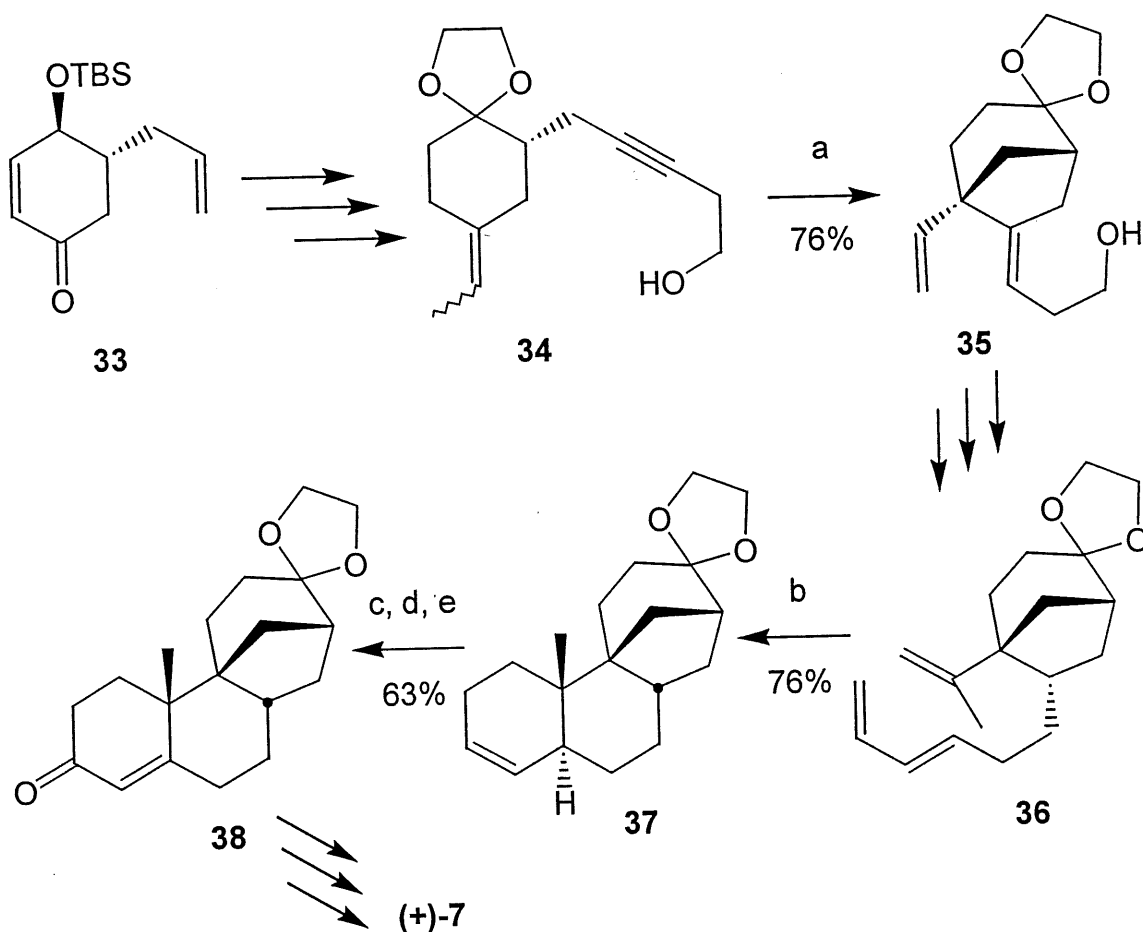


(a) LDA, THF, -95°C (b) CH₂=CHLi (c) HF, MeOH, 25°C (d) MeONa, MeOH, H₂O cat., 0°C.

Schéma 7

2.2.6 Synthèse totale de la (+)-aphidicoline par Fukumoto et Toyota¹⁵.

Ces auteurs ont publié, en 1994¹, leur première synthèse racémique de l'aphidicoline. Celle démontrée ici (schéma 8) est leur approche énantiosélective parue deux années plus tard¹. En débutant avec la cyclohexénone chirale **33**, préparée à partir de l'acide (-)-quinique d'après une méthodologie développée par Overman¹, les auteurs ont fabriqué l'ényne **34**. Cette dernière a subi une cycloisomérisation pour générer les cycles C et D (**35**) du produit naturel à 76% de rendement.



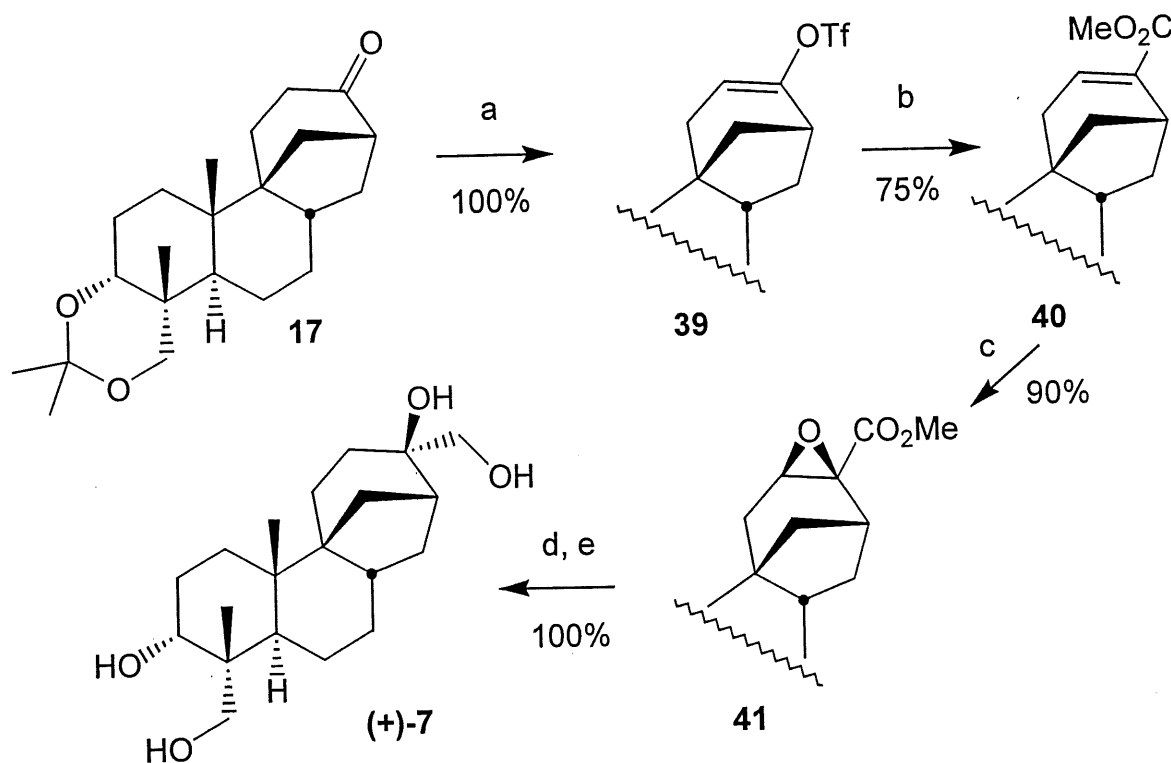
(a) $(dba)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$, $(o\text{-tol})_3P$, AcOH, PhH, 60°C (b) bleu méthylène, tube scellé, PhMe, 220°C (c) O_2 , $h\nu$, py, hematoporphyrine (d) NaI, AcOH, Et₂O, EtOH (e) TPAP, NMMO, P.M. 4Å, CH₂Cl₂.

Schéma 8

Une série de transformations a conduit au triène **36**, prêt à faire le Diels-Alder (76%) pour donner les cycles A et B du squelette (**37**). Par des modifications de groupements fonctionnels, l'énone **38** a été produite (63% pour trois étapes) et a ensuite conduit à l'aphidicoline (**7**).

2.2.7 Synthèse totale de la (+)-aphidicoline par Smith III¹⁶.

Dans presque toutes les synthèses de l'aphidicoline, les différents auteurs ont rencontré plusieurs problèmes à fonctionnaliser correctement la cétone du cycle D (**17**, schéma 9). En effet, la stéréochimie y est introduite pratiquement sans sélectivité (1:1 des deux diastéréoisomères possibles).



- (a) (F₃CSO₂)₂O, 2,6-di-*t*-butyl-4-méthylpyridine, CH₂Cl₂ (b) Pd, CO, MeOH, DMF
(c) *m*-CPBA, Na₂HPO₄, CH₂Cl₂, bis(2-*t*-butyl-3-hydroxy-4-méthylphényl)sulfure, reflux (d) LAH, THF (e) Amberlite 120 H⁺, MeOH, reflux.

Schéma 9

Ce problème majeur, Smith l'a résolu. Tout d'abord, il a transformé la cétone **17** en triflate d'énol **39** de façon quantitative, puis, par carbonylation au palladium, le triflate a été changé en ester α,β -insaturé **40** (75% de rendement). L'aphidicoline (**7**) a finalement été générée par époxydation (90%) du composé **40**, réduction de l'époxyde **41**, et hydrolyse de l'acétonide (100% pour trois étapes). La fonctionnalisation de la cétone **17** s'est effectuée dans un haut rendement et avec une haute diastéréosélectivité (d.s.= 100%).

3- APPROCHE DE PREMIÈRE GÉNÉRATION POUR LA SYNTHÈSE DE L'APHIDICOLINE.

En s'insérant dans les projets sur la réaction de Diels-Alder transannulaire (D.A.T.A.), la synthèse de l'aphidicoline offrait plusieurs points intéressants: tout d'abord, le fait de construire un produit naturel venait, en quelque sorte, démontrer l'applicabilité de cette stratégie en chimie organique de synthèse. En second lieu, le schéma de synthèse envisagé devait nous offrir la possibilité de régler un problème de sélectivité rencontré dans la majorité des synthèses précédemment rapportées de l'aphidicoline, quant à la fonctionnalisation en C16 (discuté précédemment à la section 2.2.7). Et enfin, un nombre adéquat de fonctions sur le macrocycle triénique devait nous permettre une réaction de D.A.T.A. hautement sélective et tout le nécessaire pour transformer le polycycle obtenu en aphidicoline.

La stratégie développée visait donc essentiellement à fabriquer un macrocycle (schéma 10) du type **42**, comportant un diénophile activé par une fonction aldéhyde, ce qui pourrait nous permettre de catalyser l'étape-clé de D.A.T.A. avec un acide de Lewis. Ce macrocycle conduirait alors, par D.A.T.A. suivi d'un aldol transannulaire, au squelette tétracyclique **44**. Ce dernier mènerait à l'aphidicoline (**7**) par transformations de groupements fonctionnels.

Le macrocycle **42**, de géométries *trans-cis* au niveau du diène et *cis* au niveau du diénophile, devrait nous fournir le cycloadduit **43** *trans-syn-cis* (T.S.C.) par approche *endo* à l'état de transition pour le D.A.T.A. (figure 4). Ceci serait dû une approche *exo* stériquement (conformationnellement) impossible, en plus d'une stabilisation de l'état de transition *endo* par interactions orbitales secondaires favorables (selon la théorie des orbitales moléculaire frontières⁴). Cette sélectivité *endo* nous fournirait les stéréochimies relatives *trans-syn-cis* (T.S.C.) au niveau des jonctions des cycles A, B et C du tricycle **43**, telles que retrouvées dans le squelette de l'aphidicoline. Les fonctions éther et méthyle, en positions 3 et 4 respectivement, serviraient à induire

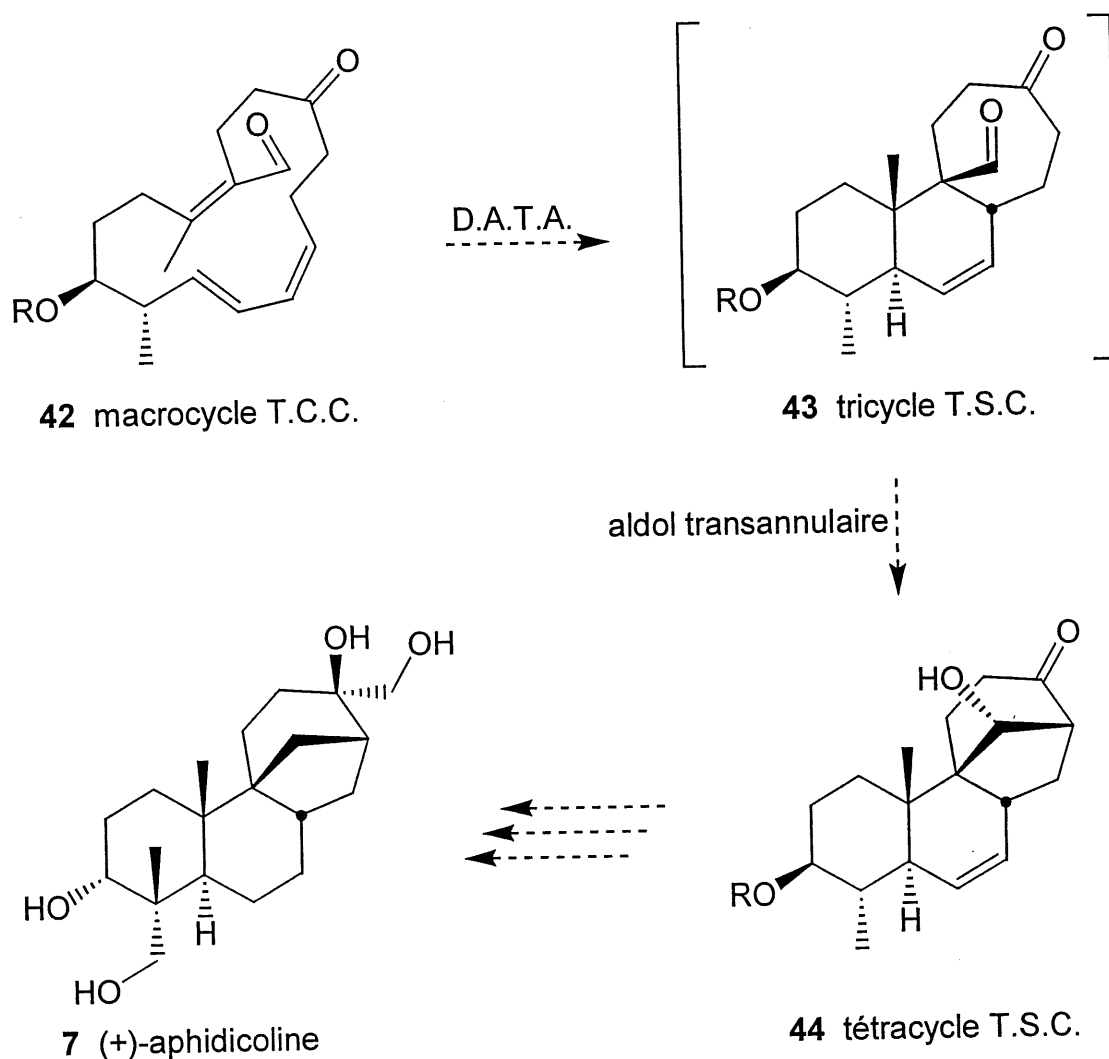


Schéma 10

les stéréochimies désirées aux jonctions de cycles lors du D.A.T.A. en s'orientant préférentiellement en position pseudo-équatoriale à l'état de transition (conformère A, figure 5), dû à une interaction stérique méthyle-méthyle défavorable pour le conformère B.

Afin de vérifier la faisabilité du D.A.T.A. sur un macrocycle T.C.C. à 15 membres, une étude modèle a été effectuée par Hall²⁰ pour conduire au macrocycle **47** (schéma 11) de géométries T.C.C. voulues pour les alcènes. Le D.A.T.A. (activé par un acide

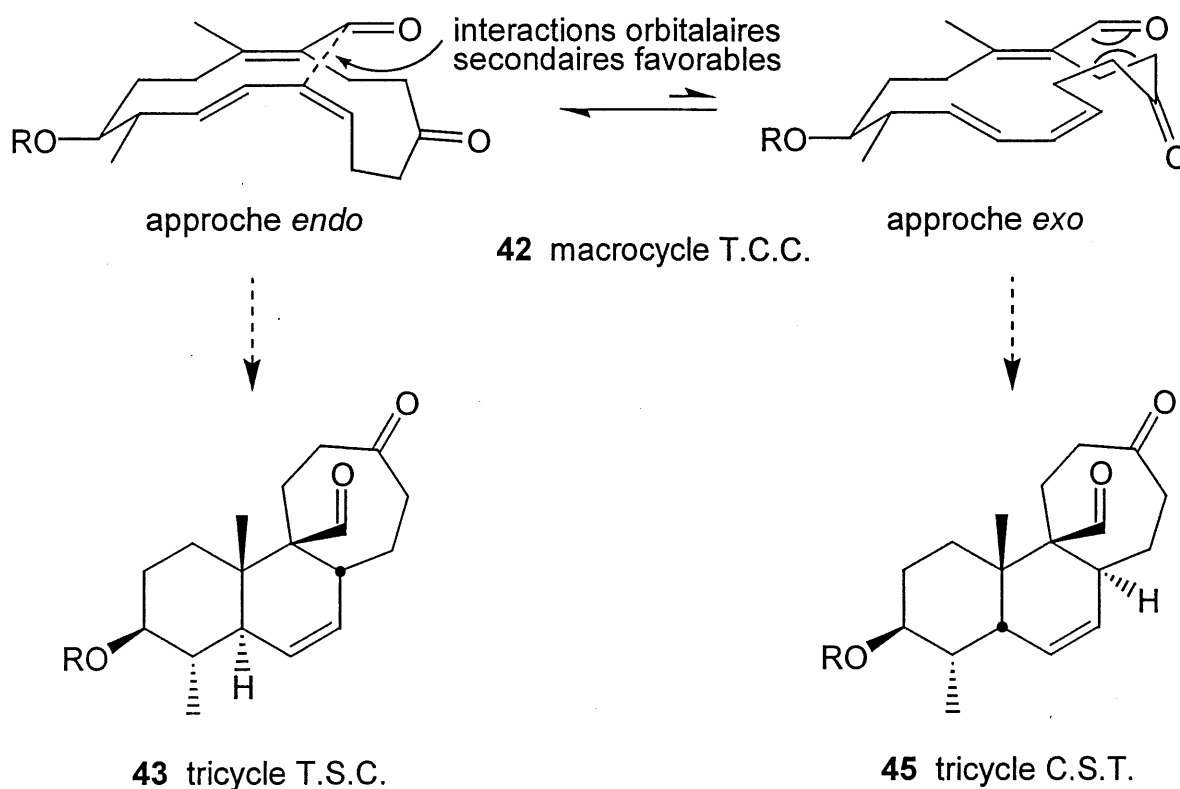


Figure 4. Approches *endo* et *exo* pour le Diels-Alder transannulaire sur le macrocycle *trans-cis-cis* (T.C.C.) **42**.

de Lewis) fonctionnait très bien (82% de rendement pour le tricycle T.S.C. **48**) et la synthèse proprement dite de l'aphidicoline a été lancée.

La synthèse de première génération²¹ débutait donc avec la protection du 4-pentyn-1-ol (**49**, schéma 12) à l'aide d'un éther *t*-butyldiphénylsilylé (TBDPS), suivie d'une acylation de l'alcyne **50** puis carbocupration - alkylation²² sur l'ynoate **51** pour fournir l'alcène tétrasubstitué **52**. L'ester **52** était ensuite réduit puis protégé à l'aide d'un éther méthoxyméthyle (MOM). La fonction TBDPS **54** était ensuite clivée puis l'alcool **55** résultant était oxydé en aldéhyde **56** par la méthode de Swern²³. La chiralité était introduite à cette étape en utilisant la méthodologie des aldols de Evans^{24, 25} pour fournir l'imide **58**. Cet imide a subi une transamidation²⁶ (schéma 13), suivie de la protection de l'alcool secondaire **59** pour fournir l'éther silylé **60**. Par

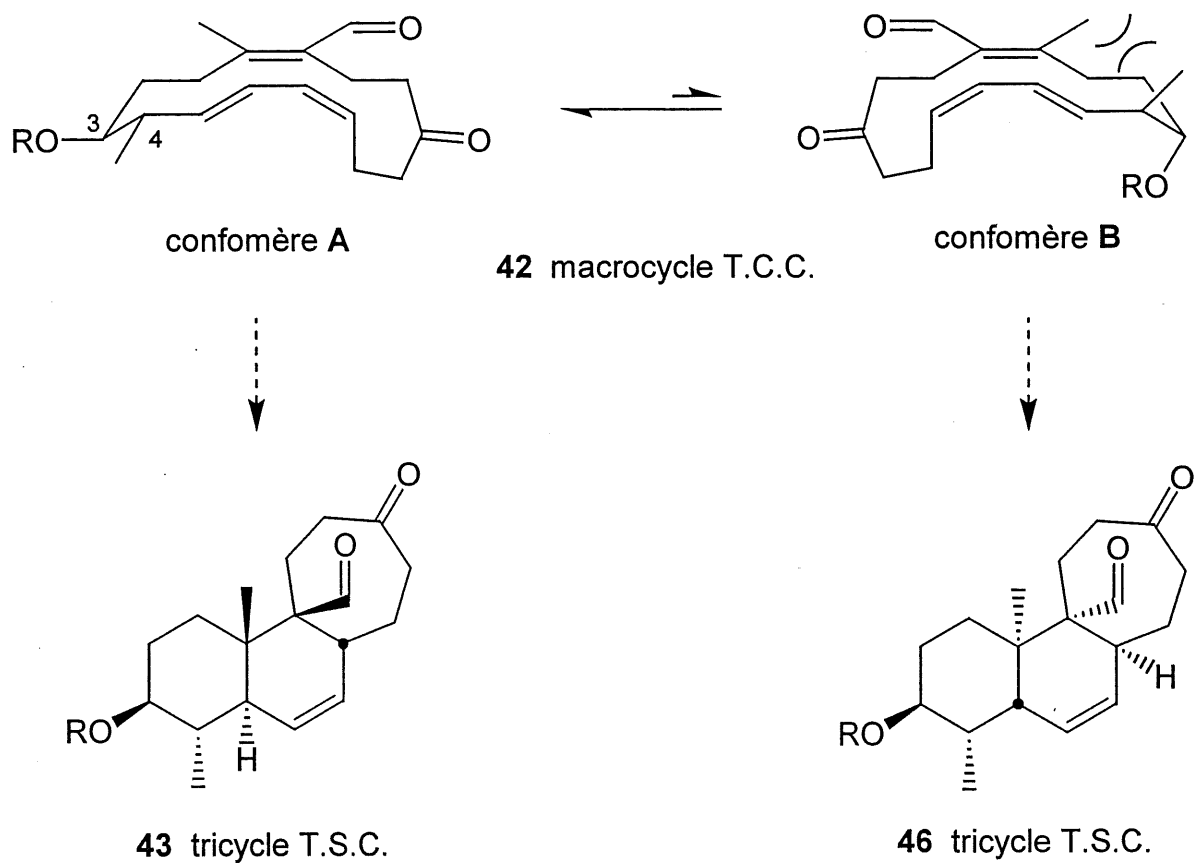


Figure 5. Conformères possibles pour expliquer la diastéréosélectivité du D.A.T.A. sur le macrocycle T.C.C. **42**.

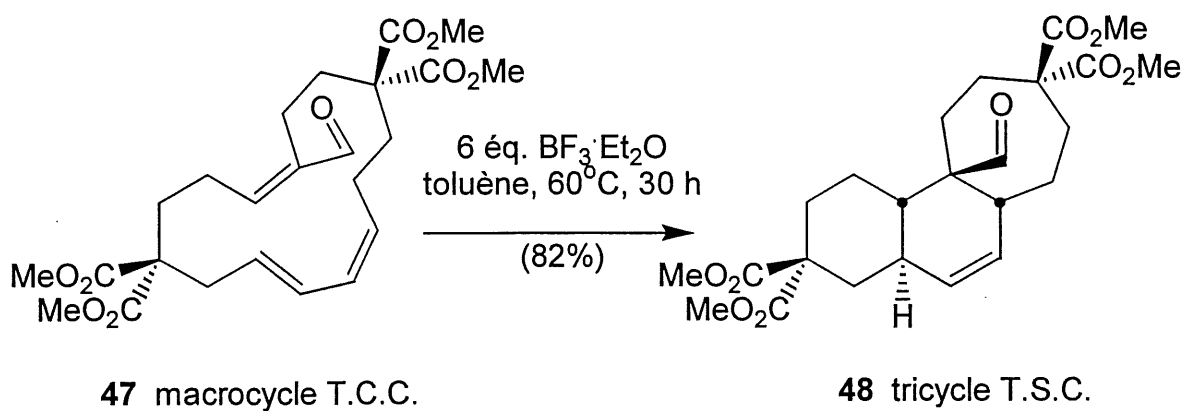


Schéma 11

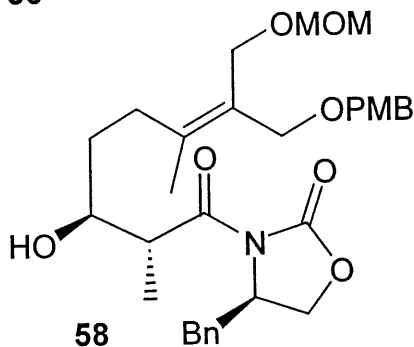
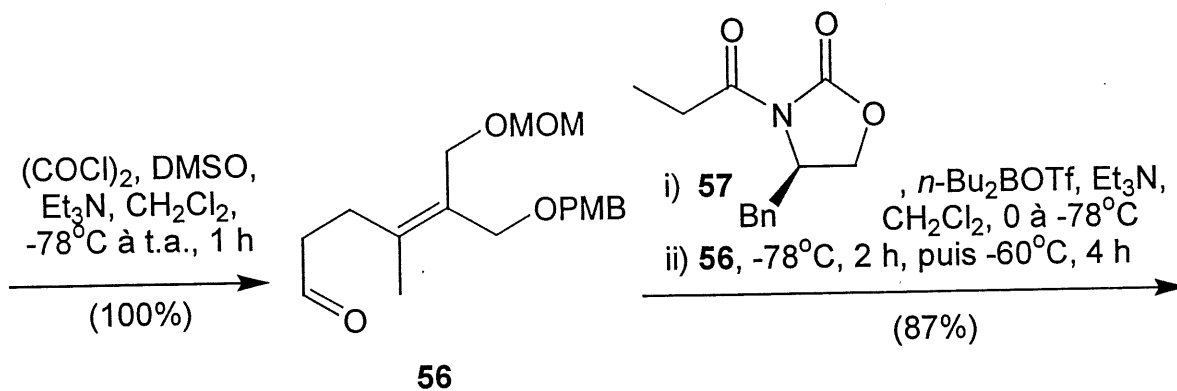
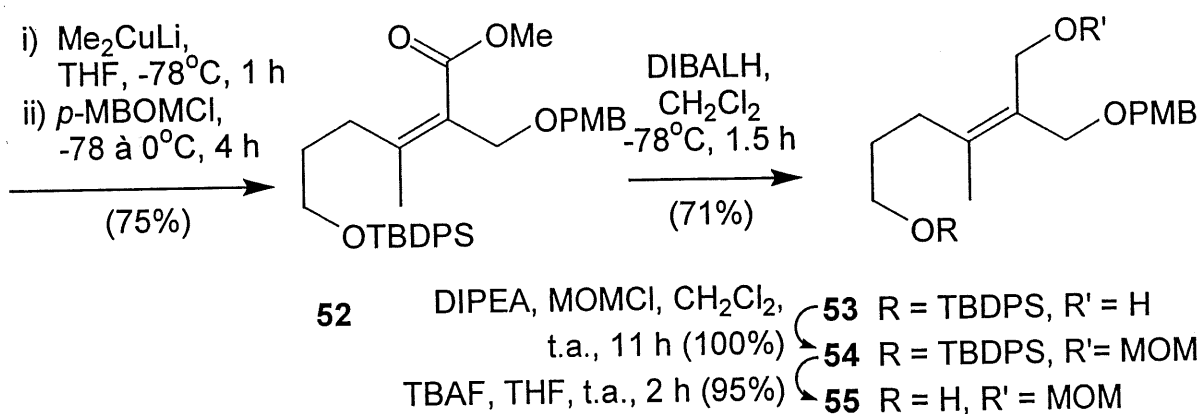
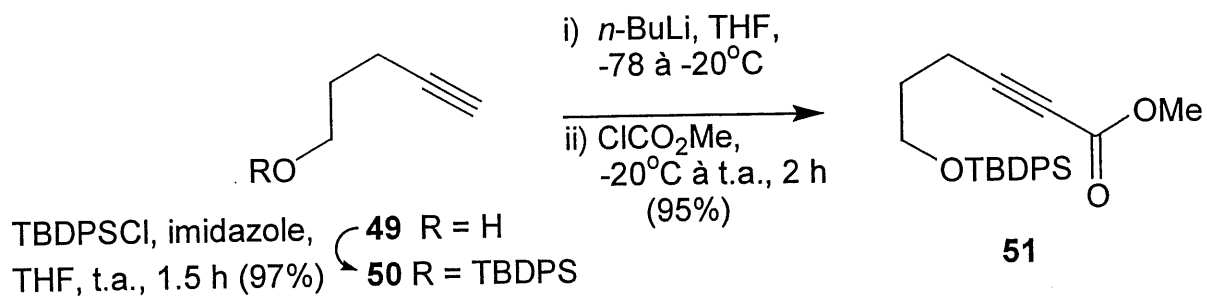
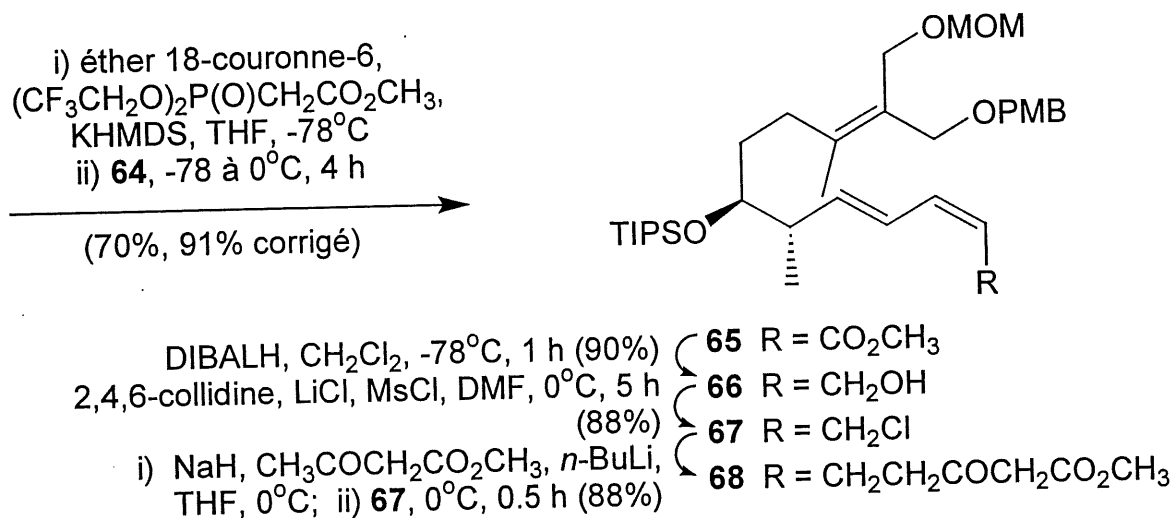
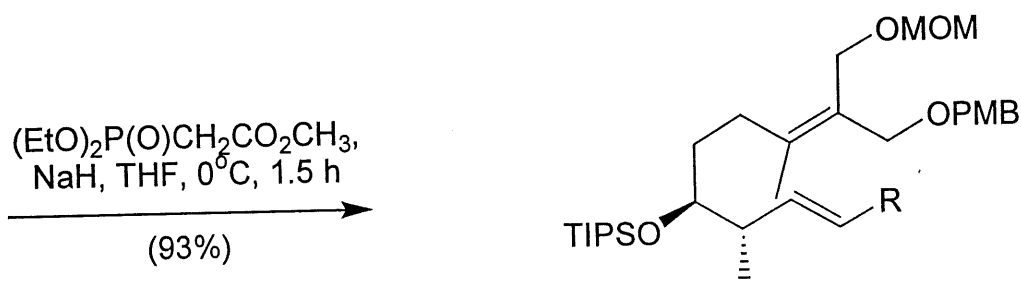
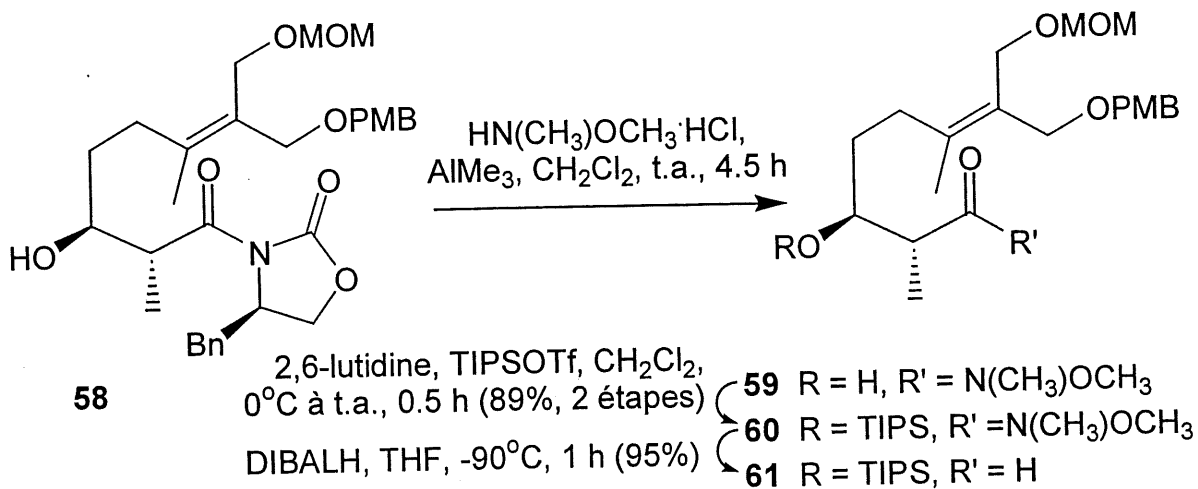


Schéma 12

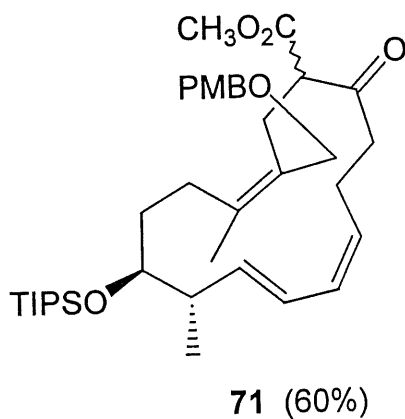
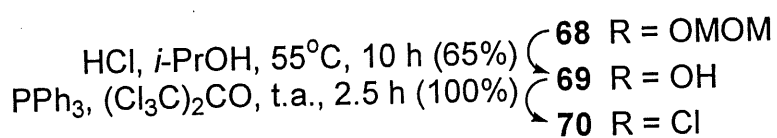
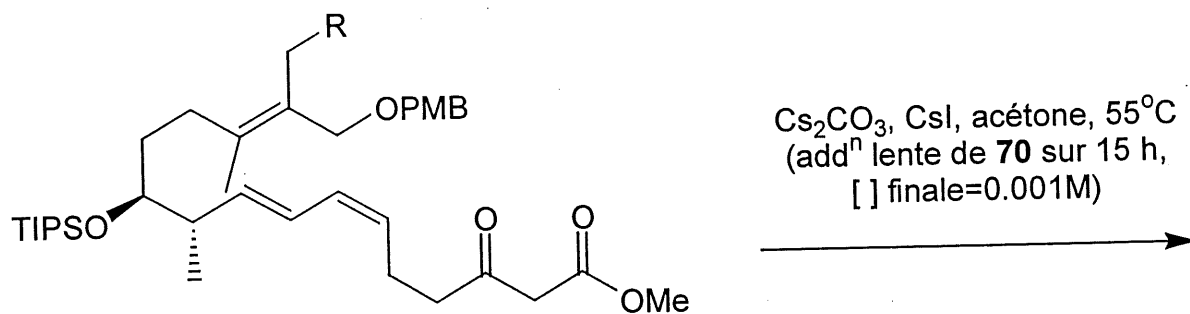


Sch\u00e9ma 13

une séquence de cinq réactions, soit la réduction à l'aldéhyde **61**, l'oléfination de Horner-Emmons-Wadsworth²⁷, la réduction à l'alcool **63**, l'oxydation en aldéhyde **64** et la deuxième oléfination (Clark-Still²⁸), le diène *trans-cis* était ainsi fabriqué. L'ester **65** résultant était réduit en alcool **66** puis transformé en chlorure **67**, lequel était déplacé par le dianion de l'acétoacétate de méthyle. Pour obtenir le précurseur macrocyclique, il restait à déprotéger le groupement MOM **68** (schéma 14) et transformer l'alcool **69** en chlorure allylique **70**. Ensuite, la macrocyclisation en pseudo-haute dilution générait le composé **71**, subséquemment décarboxylé, déprotégé au niveau de l'alcool allylique et oxydé en aldéhyde **75** (7% de produit de O-alkylation **72** a été isolé à la macrocyclisation).

Cependant la réaction-clé de D.A.T.A. ne s'est jamais produite, et ce, thermiquement ou catalysée par acide de Lewis. La différence majeure entre ce macrocycle à 15 membres **75** et celui fabriqué en étude modèle (**47**, schéma 11), se situait au niveau du diénophile; pour le présent cas (**75**), le diénophile était tétrasubstitué, comportant un méthyle de plus comme substituant sur l'alcène. Ce méthyle a eu pour effet d'augmenter considérablement l'énergie de l'état de transition pour passer du macrocycle **75** au tricycle **76**. Cette augmentation d'énergie a fait en sorte que plusieurs réactions indésirables se sont produites sans que le D.A.T.A. ne se fasse. Il a donc fallu penser à un macrocycle pour lequel l'énergie de l'état de transition pour la réaction de D.A.T.A. serait inférieure. Un macrocycle *trans-trans-cis* (T.T.C.) semblait alors être une bonne alternative, d'après les travaux de Hall²¹. Les états de transition des macrocycles **75** et **77** sont présentés à la figure 6.

La synthèse (schéma 15) de ce macrocycle **77** était pratiquement identique à la précédente, à la différence d'une oléfination de Wittig sur le composé **64** (commun aux deux voies). Le diène *trans-trans* **79** généré était ensuite transformé en macrocycle **77** en suivant la même séquence vue aux schémas 4 et 5 pour le macrocycle T.C.C. **75**.



+

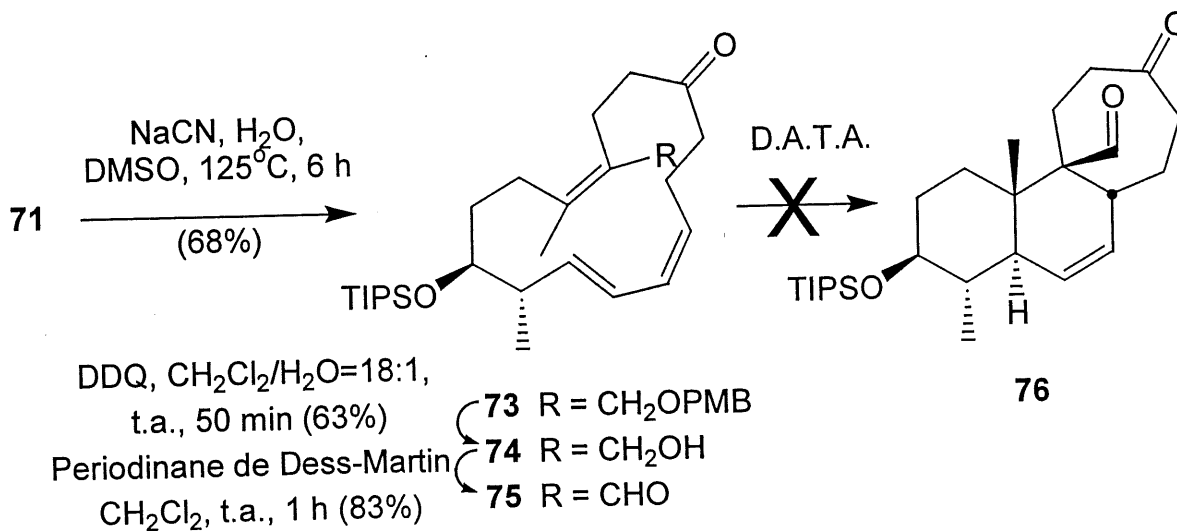
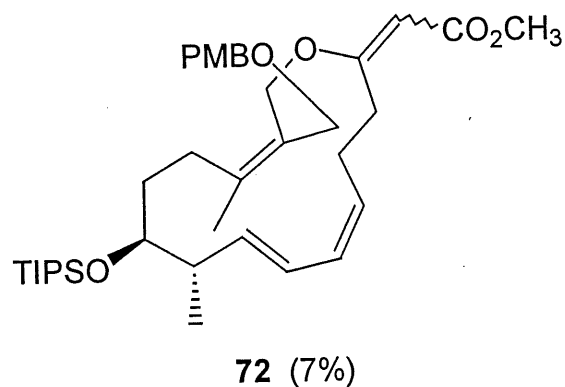


Schéma 14

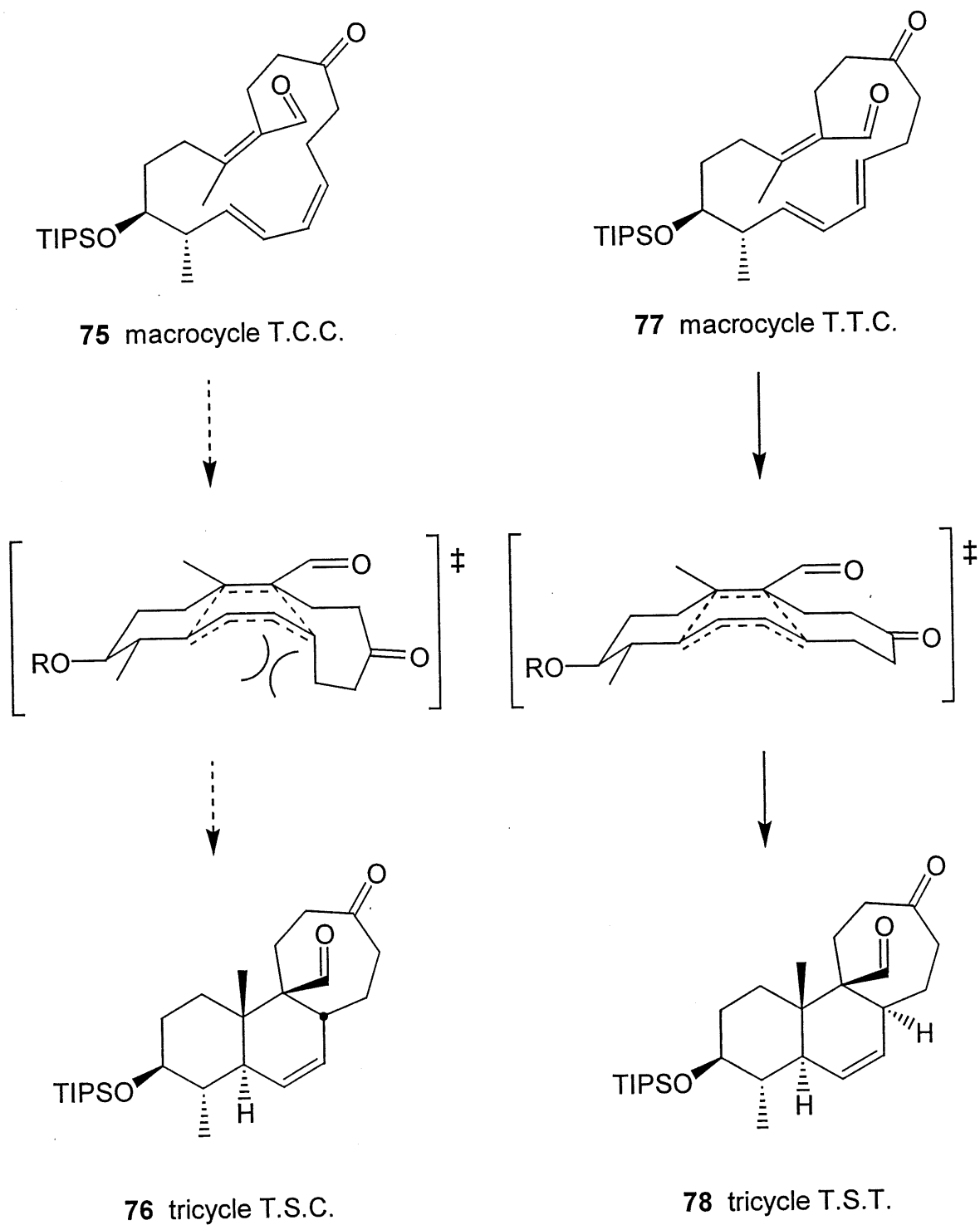


Figure 6. États de transition de la réaction de D.A.T.A. pour les macrocycles **75** et **77**.

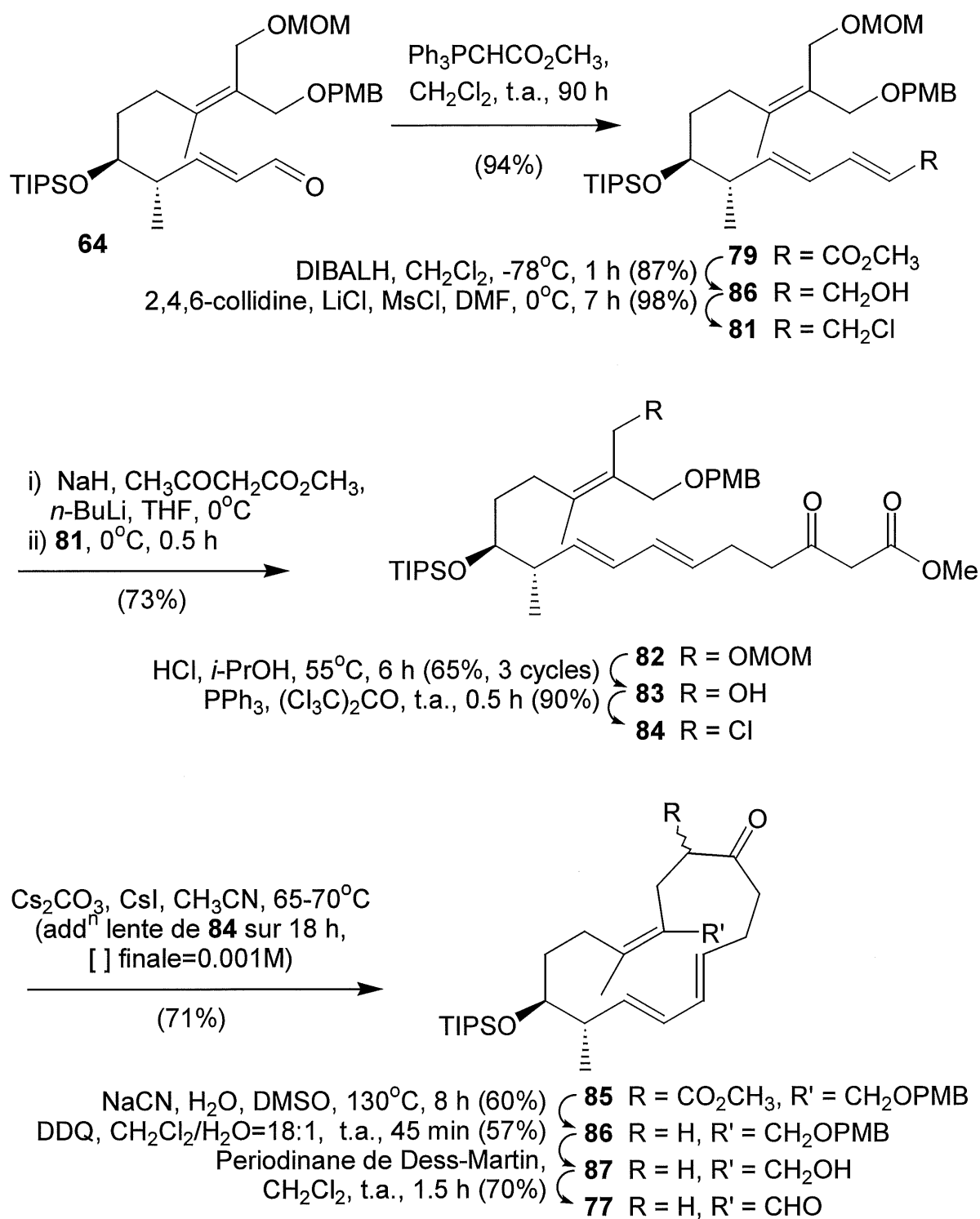


Schéma 15

Maintenant, le triène activé **77** (schéma 16) donnait bel et bien le D.A.T.A. suivi de l'aldol transannulaire. Le tétracycle **88** obtenu était oléfiné en exométhylène **89**, sur lequel une époxydation était faite pour donner l'époxyde **90**. Ce dernier, après déprotection de l'éther silylé en alcool **91** (schéma 17), était ouvert en tétraol **92**, ce qui fournissait les fonctions désirées en C16. Le composé **92** a aussi été transformé en acétonide **93**. La preuve chimique de stéréochimie de l'époxydation du composé **89**, guidée par l'hydroxyle à proximité, était obtenue par réduction de l'époxyde **90** et protection du diol **94** en éthylidène **95** (la stéréochimie inverse en C16 n'aurait pas permis la protection du diol en éthylidène).

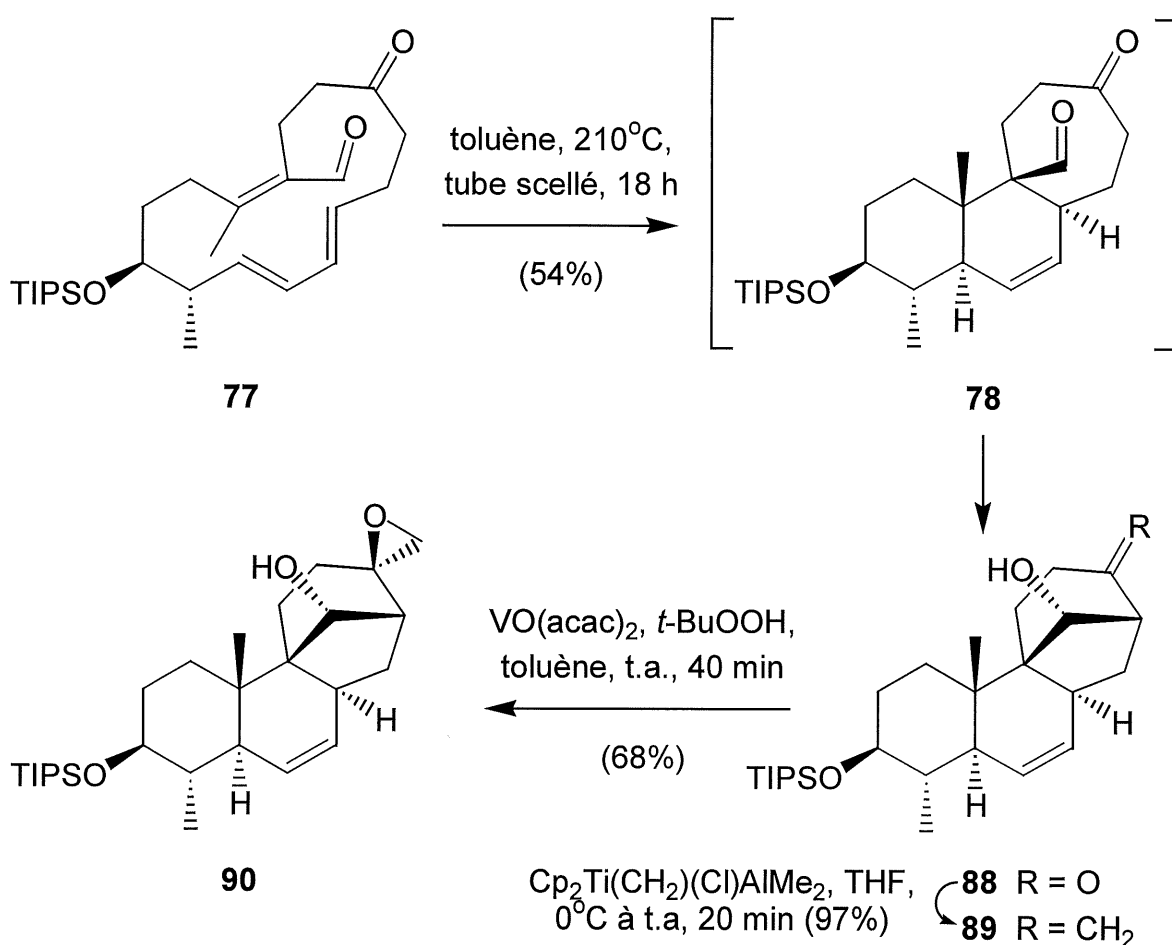


Schéma 16

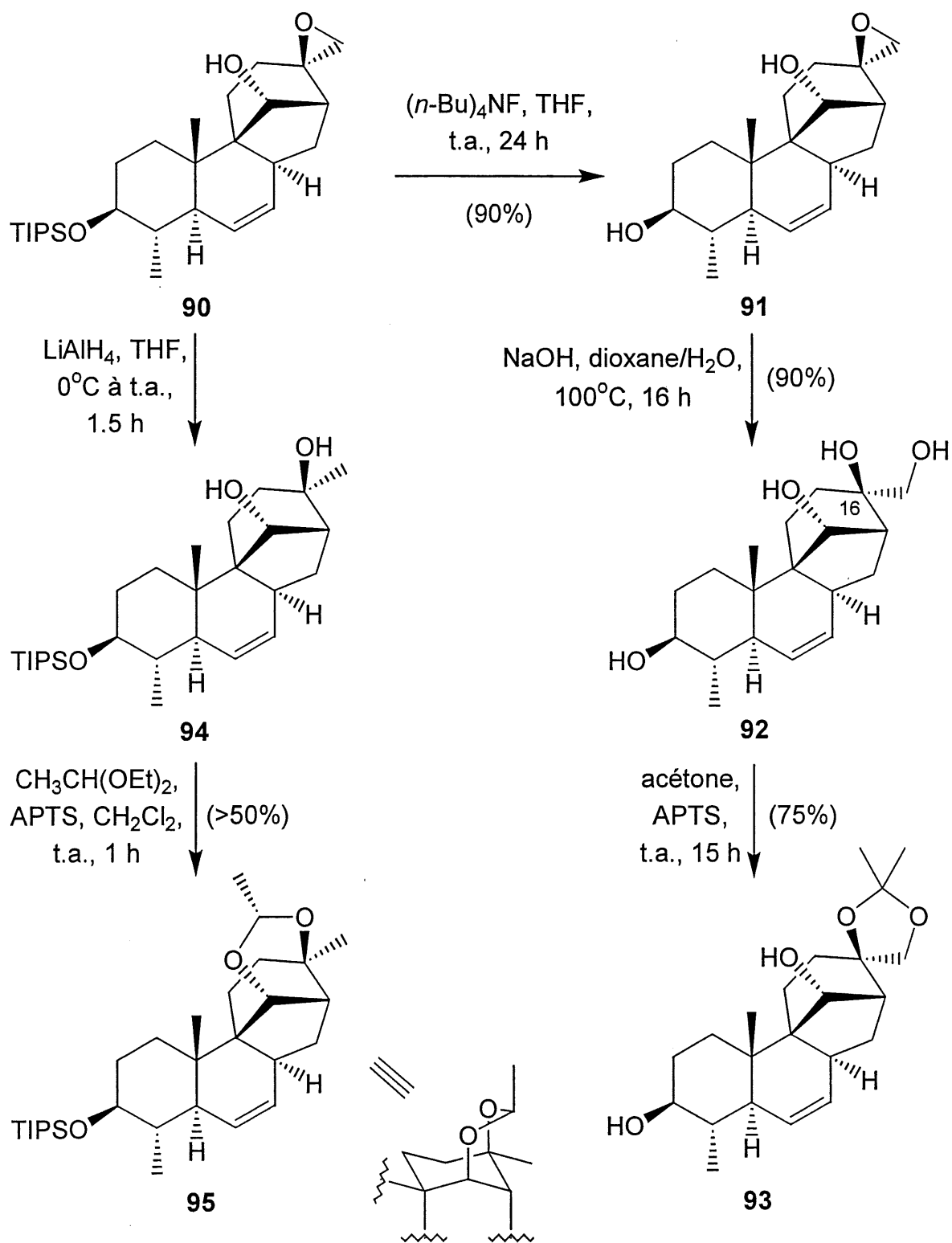


Schéma 17

4. DESCRIPTION DU PROJET.

En étudiant la séquence de première génération²¹ (présentée aux schémas 12, 13, 15, 16 et 17), nous pouvons en ressortir au moins deux points forts: le contrôle parfait de six centres asymétriques générés par D.A.T.A. - aldol à partir de deux centres chiraux seulement sur le macrocycle, et la fonctionnalisation adéquate du tétracycle **88** permettant sa transformation en (+)-aphidicoline (**7**). Cependant, la séquence débutant à la macrocyclisation (**84**) jusqu'au produit de D.A.T.A.-aldol (**88**) s'est effectuée dans des rendements moyens, surtout quant à la déprotection de l'éther *p*-méthoxybenzylique (PMB) **86** en alcool **87** (57%). De plus, la linéarité de la séquence oblige à débiter avec de grandes quantités de produit initial pour espérer terminer la synthèse du produit naturel. En vue d'une approche de deuxième génération pour la synthèse totale de la (+)-aphidicoline, nous nous devons de régler le problème de la déprotection de l'alcool allylique protégé **86**, augmenter la convergence de la séquence, et optimiser les réactions, surtout à partir de la macrocyclisation.

À ces fins, le schéma 18 suivant illustre la stratégie visée. La (+)-aphidicoline (**7**) pourrait provenir du système diol cyclisé au niveau du cycle D (**R1**). Ce rétron serait obtenu par hydroxyméthylation sur l'énolate thermodynamique de la cétone **R2**. Cette cétone proviendrait de l'alcool protégé en C3 (**R3**) et une cétone en position 7 serait utilisée pour l'épimérisation en C8. La fonction cétone **R3** serait dérivée de l'alcène **R4** par époxydation-réarrangement ou hydroboration-oxydation. La fonction hydroxyméthyle en C16 serait introduite sur la cétone **R5** en utilisant la fonction hydroxyle en position C11 pour induire une sélectivité faciale au cours de cette fonctionnalisation. Le tétracycle **R5** proviendrait de l'étape-clé de Diels-Alder / aldol transannulaires sur le macrocycle **R6** comportant un diénophile activé.

À ce niveau-ci, pour obtenir l'aldéhyde **R6**, nous devons déprotéger l'alcool allylique protégé OR' (**R7**) sur le système macrocyclique, ce qui avait posé problème en

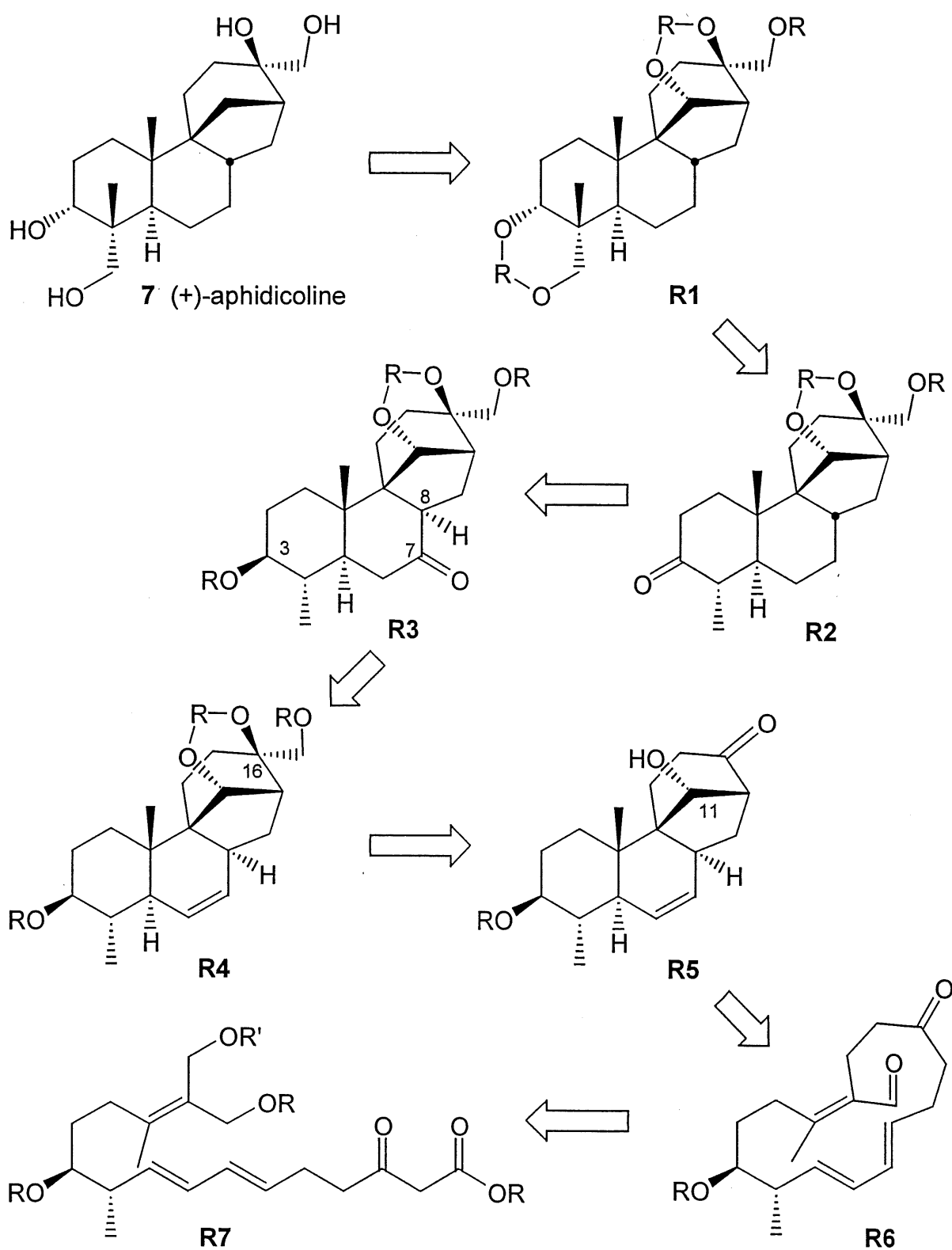


Schéma 18

synthèse de première génération. Une étude de groupements protecteurs sera donc à envisager. Ce rétron **R6** serait obtenu par macrocyclisation de l'anion du β -cétoester **R7** sur le chlorure allylique (**R7**, OR' = Cl).

C'est ici que l'idée de convergence est introduite: par couplage de Stille au niveau du diène **R7** (schéma 19), nous raccourcirions la synthèse du macrocycle de cinq étapes en plus de nous permettre d'utiliser différents connecteurs β -cétoester **R8** pour raffiner les étapes de macrocyclisation et de déalkoxycarbonylation. L'iodure **R9** devra donc être dérivé de l'imide **R10** par transamidation, réduction en aldéhyde et oléfination en iodure vinylique. L'imide **R10** proviendrait d'un aldol de Evans sur l'aldéhyde dérivé de l'alcool protégé OR'' du rétron **R11**. L'alcène tétrasubstitué serait obtenu de l'ynoate **R12**, synthétisé à partir du 4-pentyn-1-ol commercial (**49**).

Cette séquence nous permet donc une versatilité quant aux synthons à introduire par le couplage de Stille, ainsi qu'une approche plus convergente menant au macrocycle.

En évitant l'épimérisation en position 8 (**R3**, schéma 18), nous pourrions obtenir, par simple réduction de l'alcène **R4**, un épimère de la (+)-aphidicoline. Cette 8-épi-aphidicoline (**96**, figure 7), ou son dérivé hydroxylé en position 11 (**97**), offrent d'autres avantages par rapport au composé naturel. Tout d'abord, en examinant les structures minimisées (par calculs AM1²⁹) de l'aphidicoline et de son épimère en C8 (figure 8), nous pouvons noter un emplacement spacial quasiment identique des quatre fonctions hydroxyles (pointées). Ces dernières étant responsables de la liaison de l'aphidicoline dans la cavité du récepteur, nous sommes en mesure d'espérer une activité semblable pour ces deux épimères. Ensuite, la synthèse de la (11*R*)-(-)-8-épi-11-hydroxy-aphidicoline (**97**, figure 7) pourrait s'avérer intéressante car l'hydroxyle supplémentaire favoriserait l'hydrosolubilité du composé, problème rencontré avec l'aphidicoline³⁰. Et enfin, la 8-épi-11-hydroxy-aphidicoline et la 8-épi-aphidicoline seraient toutes deux plus facilement et plus rapidement obtenues, d'après notre schéma de synthèse, que l'aphidicoline elle-même.

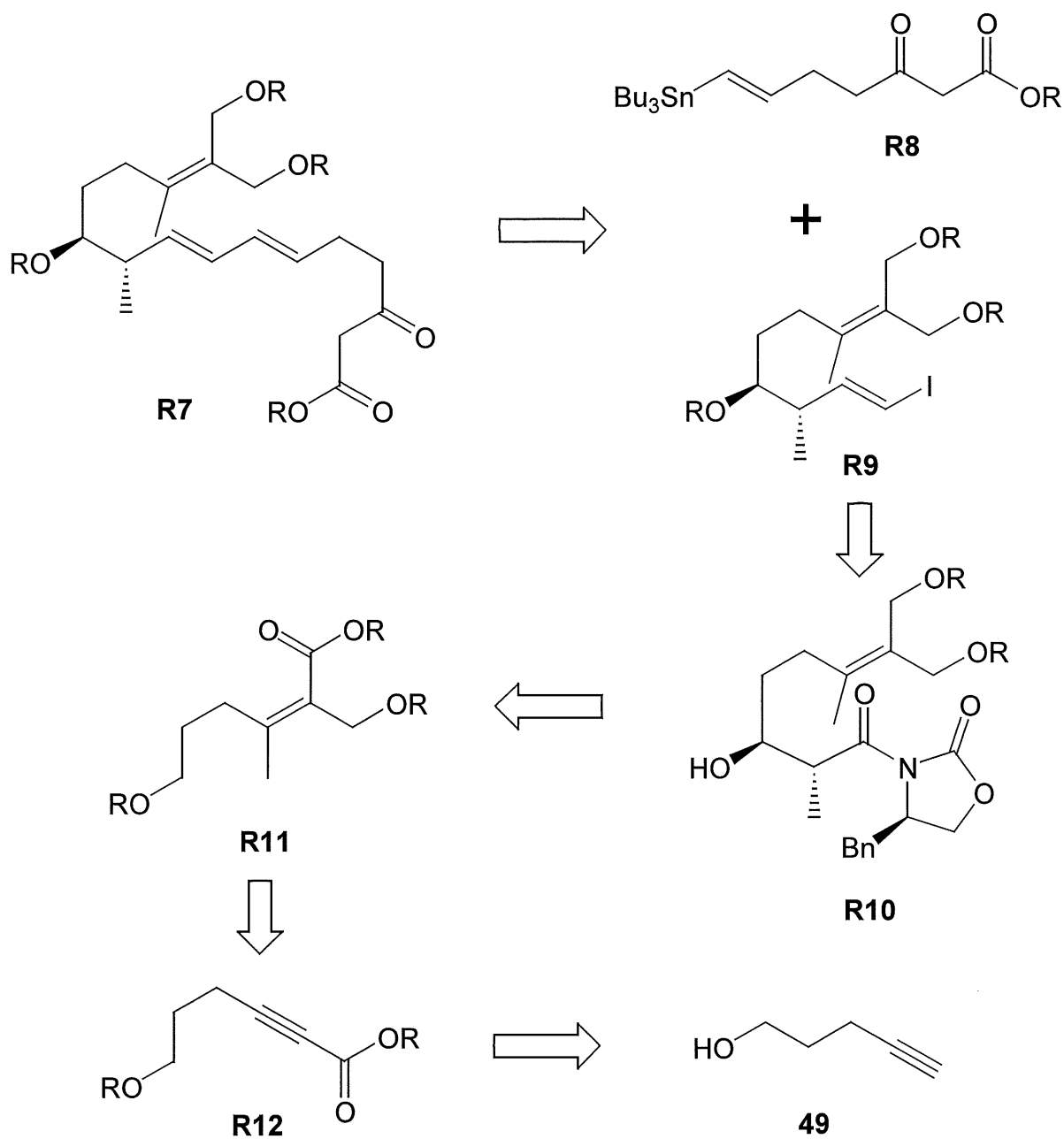


Schéma 19

La partie "Résultats et discussion" suivante se détaillera donc comme suit : tout d'abord, nous verrons les voies explorées pour la synthèse du macrocycle, à savoir les différentes combinaisons de groupements protecteurs, toutes passant par la voie

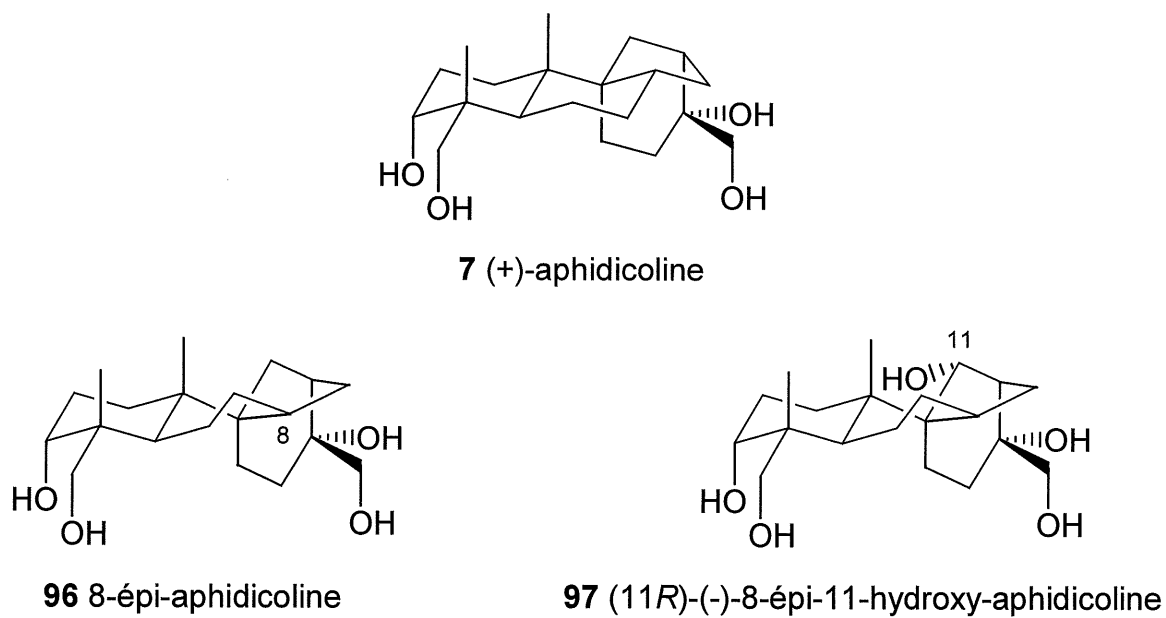


Figure 7. Structures visées.

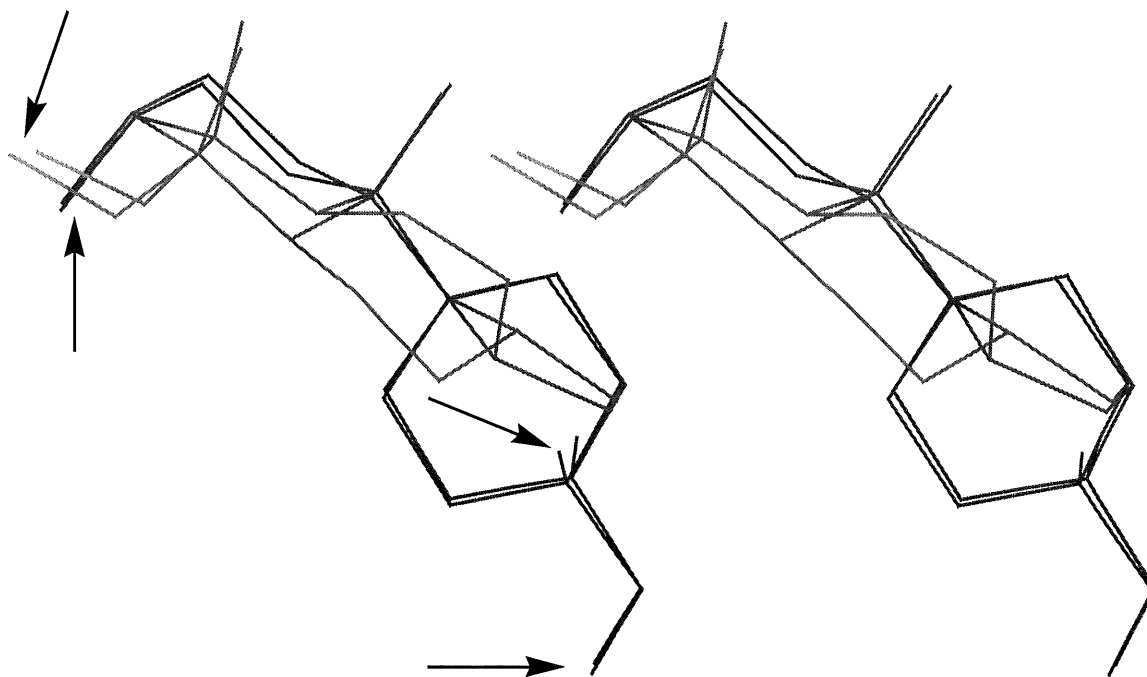


Figure 8. Superposition des structures minimisées (AM1²⁸) de l'aphidicoline (**7**) et de la 8-épi-aphidicoline (**96**) (vue stéréoscopique, hydroxyles pointés).

convergente. En deuxième lieu, nous regarderons les investigations en ce qui a trait à la fonctionnalisation du cycle D du squelette de l'aphidicoline. Ensuite, nous nous attarderons aux études modèles et à leurs applications quant à la fonctionnalisation du cycle A pour l'obtention de la (11*R*)-(-)-8-épi-11-hydroxy-aphidicoline (**97**). Et finalement, nous explorerons les voies possibles pour terminer la synthèse de l'aphidicoline, ainsi qu'une séquence de troisième génération envisagée.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE 1

SYNTHÈSE DU MACROCYCLE ET DIELS ALDER/ALDOL TRANSANNULAIRE EN TANDEM: VOIES EXPLORÉES.

1.1 Introduction.

Tel que discuté dans la dernière partie de l'introduction, la séquence de première génération (Hall) présentait un problème lors de la déprotection de l'alcool allylique sur le diénophile macrocyclique, en plus d'être linéaire. Nous verrons, tout au long de ce chapitre, une étude de groupements protecteurs à cette position allylique. Toutes les voies présentées ont été améliorées quant à la convergence introduite par couplage de Stille au niveau du diène.

Pour bien saisir la difficulté de cette étude de groupements protecteurs, il faut garder à l'esprit le nombre d'étapes (18) avant de pouvoir tester la déprotection qui nous intéresse. Dans l'élaboration de chacune des voies explorées présentées ci-après, il fallait se soucier de la compatibilité des groupements protecteurs d'alcools impliqués (quatre), en rapport avec leur déprotection sélectives, mais aussi et surtout en se souciant de la compatibilité de ces groupements avec chacune des étapes de la séquence. De plus, nous étions très limités par le type d'électrophile à utiliser lors de la carbocupration-alkylation pour introduire une fonction CH_2OR . Cet électrophile, en fait, devait être piégé à basse température (-78°C) afin d'éviter l'isomérisation de l'alcène généré par la carbocupration²².

Dans la plupart des voies, il s'avérait plus ou moins utile et représentatif de tester la déprotection de l'alcool allylique qui nous intéresse avant d'être rendus à l'étape réelle de cette déprotection. Ceci est dû au fait que les intermédiaires de chaque

séquence étudiée présentait, dans la majorité des cas, des incompatibilités avec les méthodes de déprotection visées pour l'alcool allylique, ce qui nous obligeait à nous rendre à la fin (à la 18^{ième} étape) avant d'effectuer la déprotection.

Dans l'ordre, nous explorerons d'abord la voie de l'éther méthylque, comme alcool allylique protégé, en passant par l'étude brève d'agents nucléophiles pour la macrocyclisation. Deuxièmement, nous verrons les essais avec l'éther triéthylsilylé comme groupe protecteur de départ (séquence qui n'a pas abouti au macrocycle). Troisièmement, nous reviendrons avec un éther *p*-méthoxybenzylique en position allylique, comme pour la séquence de première génération, mais en utilisant une voie de synthèse différente. Cette dernière tentative visait à optimiser la déprotection de l'éther *p*-méthoxybenzylique. Quatrièmement, ce sera la voie avec un éther triméthylsilyléthylique (-OSE). Et cinquièmement, nous reviendrons à la séquence avec l'éther méthylque de départ, soit la voie retenue, incluant une étude approfondie d'optimisation de la déprotection et l'aboutissement aux Diels-Alder/aldol transannulaires en tandem.

1.2 Voie de l'alcool allylique protégé sous forme d'éther méthylque.

La séquence a débuté avec la protection du 4-pentyn-1-ol (**49**, schéma 20) sous forme d'éther *p*-méthoxybenzylique à l'aide de chlorure de *p*-méthoxybenzyle dans le tétrahydrofurane à reflux, en présence d'hydrure de sodium et d'iodure d'ammonium comme catalyseur. L'éther **98** ainsi formé (95%) a été acylé, tout d'abord en générant l'anion acétylénure avec le *n*-butyllithium dans le tétrahydrofurane à -78°C, puis en piégeant cet anion à l'aide du chloroformate d'éthyle (83% de rendement). L'ynoate **99** a été transformé en alcène tétrasubstitué **100** en utilisant une méthodologie développée dans notre laboratoire²², soit par carbocupration à l'aide du diméthylcuprate de lithium (préparé *in situ* avec de l'iodure de cuivre (I) et du méthyllithium) et l'alkylation sur l'iodométhoxyméthane³¹ (MOMI). Cette réaction s'est effectuée avec un bon contrôle de la géométrie de l'alcène (9:1 en faveur de

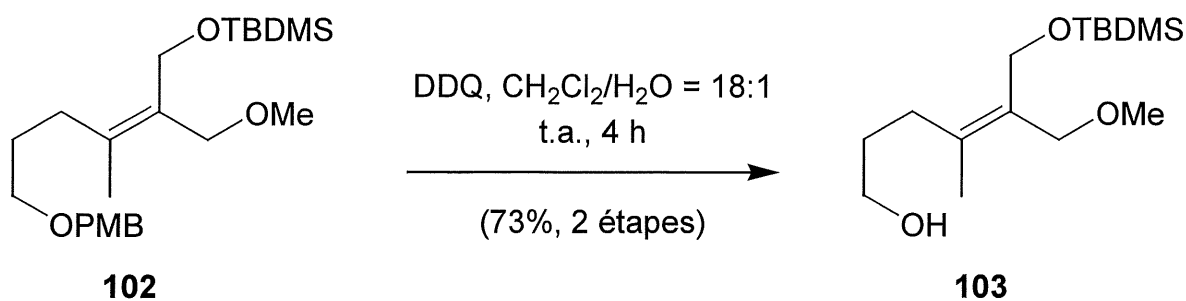
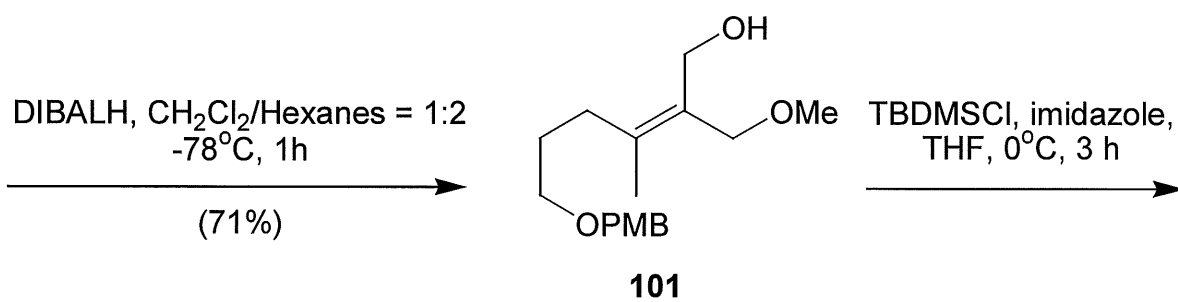
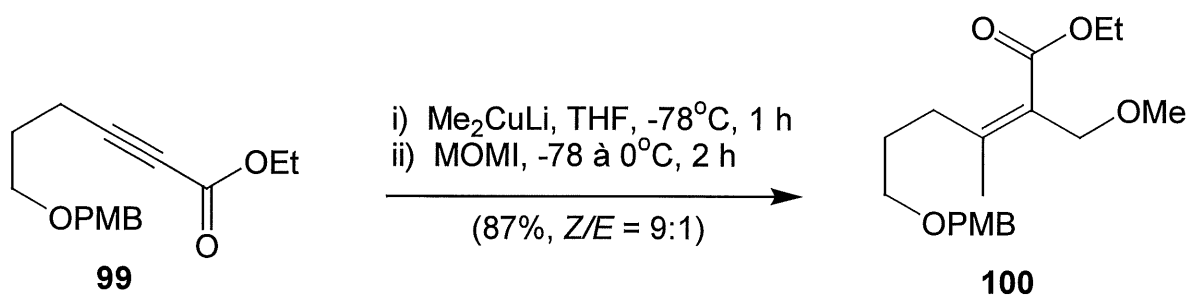
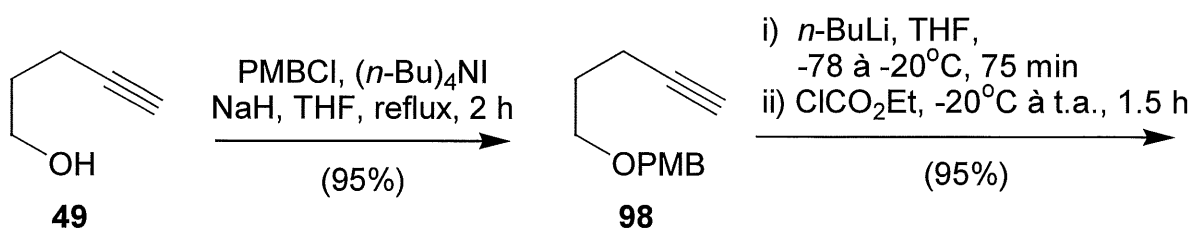


Schéma 20

l'isomère *cis* désiré, déterminé par résonance magnétique nucléaire des protons en comparaison avec la littérature²¹⁻²²; 87%). Par la suite, nous avons réduit l'ester **100** en alcool allylique **101** à 90% de rendement avec l'hydruire de diisobutylaluminium, dans un mélange de dichlorométhane et d'hexanes (1:2) à -78°C. Par une série de trois transformations avec une seule purification, l'alcool **101** a été d'abord protégé en éther silylé **102** (*t*-butylchlorodiméthylsilane, imidazole, tétrahydrofurane, 0°C), puis l'éther *p*-méthoxybenzylique a été clivé en alcool **103** (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, dichlorométhane/eau = 18:1, température ambiante³²) et oxydé en aldéhyde **104** (schéma 21) dans les conditions de Swern²³ (chlorure d'oxalyle, diméthylsulfoxyde, triéthylamine, dichlorométhane, -78°C jusqu'à température ambiante). Un rendement de 69% pour ces trois transformations a été obtenu.

Nous étions alors rendus à l'étape d'insertion de la chiralité, soit par une réaction d'aldol développée par Evans^{24, 25}, en utilisant l'oxazolidinone **57**³³, le di-*n*-butylborotrifluorométhanesulfonate et la triéthylamine dans le dichlorométhane à 0°C. L'imide **105** formé à 82% de rendement (99% corrigé, basé sur l'aldéhyde **104** récupéré) existait sous forme d'un seul diastéréoisomère (par résonance magnétique nucléaire des protons) et l'énantiomère obtenu a été assigné tel que présenté pour la structure **105**, d'après les précédents de la littérature pour ces aldols, sans vérification de l'excès énantiomérique (généralement excellent pour cette méthodologie)^{24, 25}. Le composé **105** a ensuite été transamidé dans les conditions de Weinreb²⁶ (chlorure de *N,O*-diméthylhydroxylammonium, triméthylaluminium, dichlorométhane, -20 à 22°C) pour générer l'amide **106** (94%), L'alcool secondaire libre a été protégé en éther silylé **107** à l'aide du trifluorométhanesulfonate de triisopropylsilyle, en présence de 2,6-lutidine dans le dichlorométhane à température ambiante (95% de rendement).

Encore une fois, nous avons effectué une série de trois transformations avec une purification seulement à la fin. Premièrement, nous avons réduit l'amide de Weinreb **107** (schéma 22) avec l'hydruire de diisobutylaluminium dans le tétrahydrofurane à

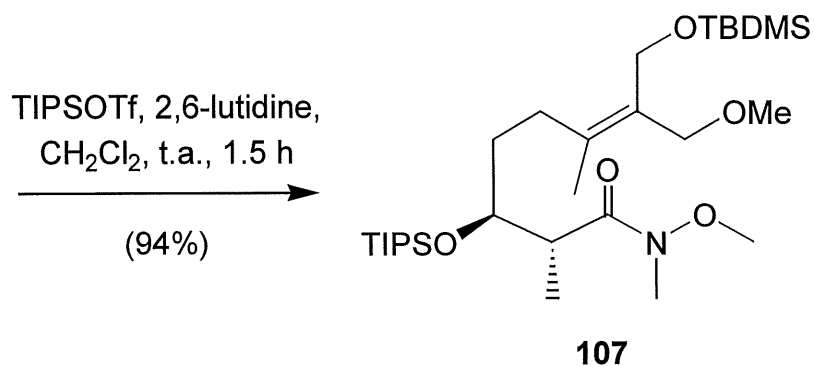
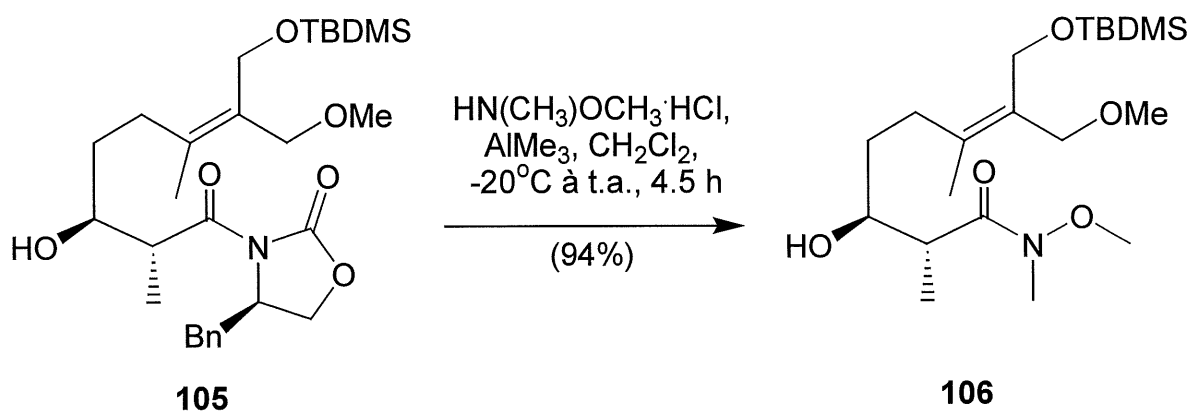
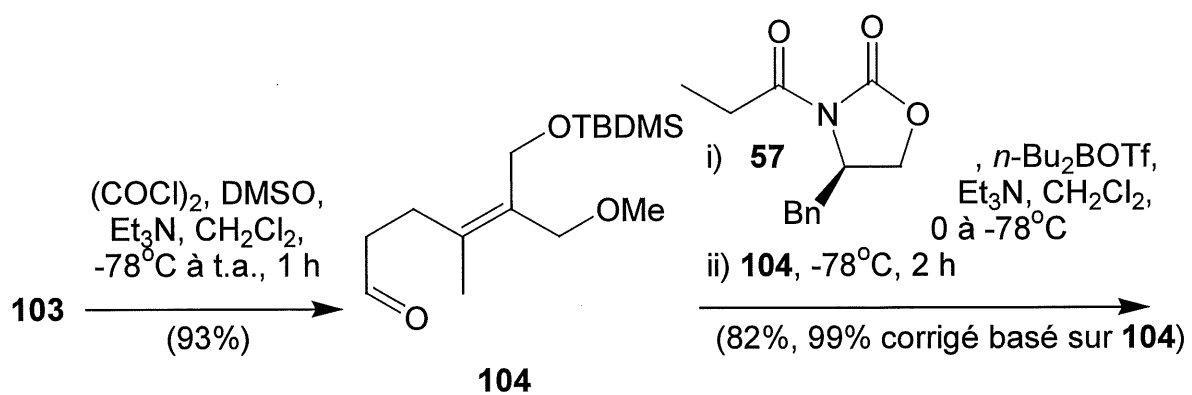


Schéma 21

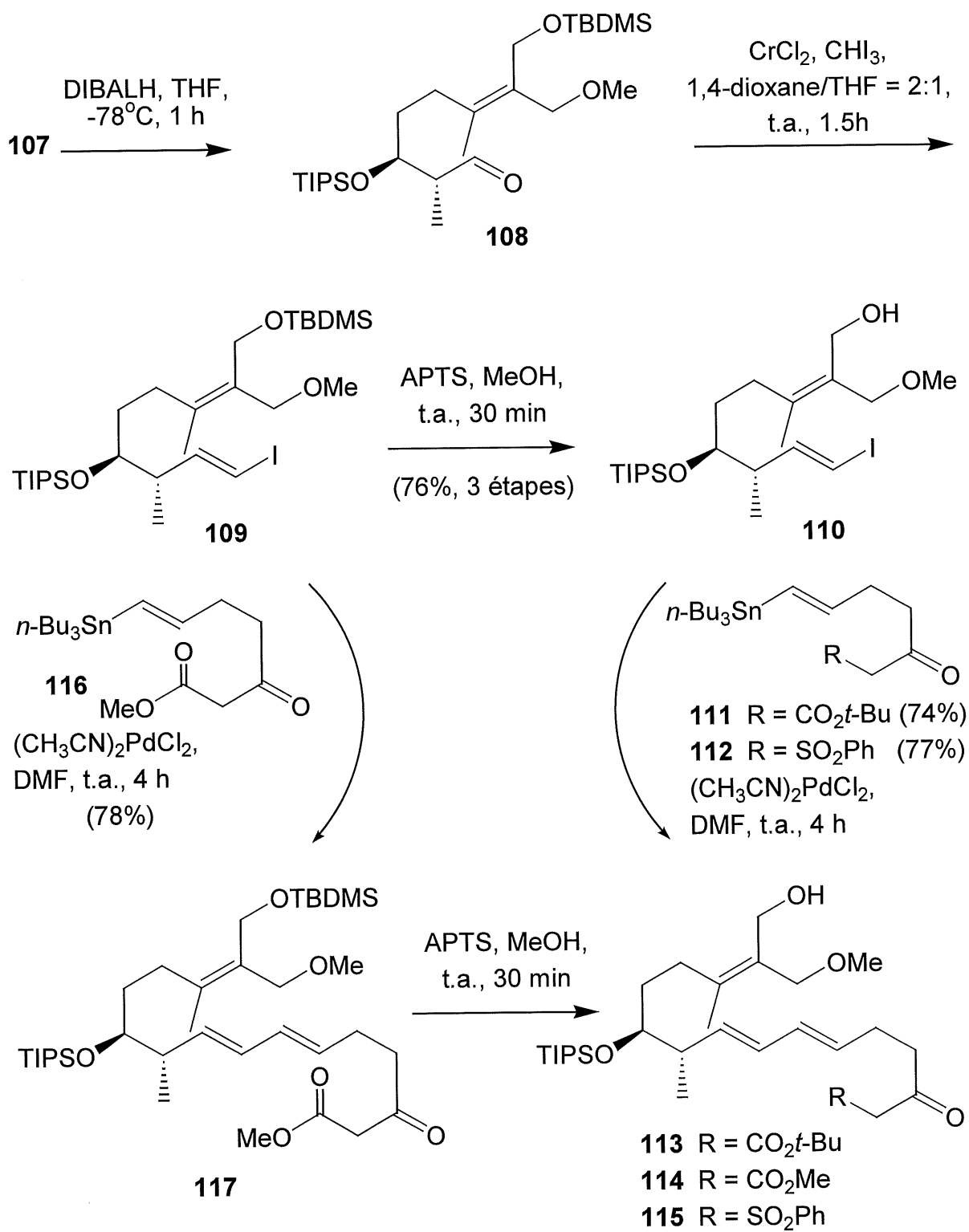


Schéma 22

-78°C pour fournir l'aldéhyde **108**³⁴. Deuxièmement, nous avons effectué une homologation de Takai³⁵ de l'aldéhyde **108** en iodure vinylique **109**. Ici, les proportions de cosolvants (tétrahydrofurane/1,4-dioxane = 1:2) sont importantes pour un rendement optimum, ainsi que les quantités de chlorure de chrome (II) (10 équivalents) et d'iodoforme (3 équivalents). En-dessous de ces quantités de réactifs, ou avec d'autres proportions de cosolvants, les rendements chutent. Vu que l'iodure vinylique **109** généré avait un même temps de rétention que l'iodoforme sur plaque chromatographique en couche mince (nous pouvons obtenir une séparation plutôt difficile avec un mélange acétone/toluène = 7:93), nous avons ensuite déprotégé l'éther silylé allylique par méthanolyse en milieu acide catalytique (acide *p*-toluènesulfonique) pour donner l'alcool **110** (76% pour trois étapes) maintenant facilement purifiable.

Nous étions alors à l'étape du couplage de Stille³⁶ entre l'iodure vinylique **110** et le stannane vinylique **111** en présence de chlorure de bis(acétonitrile)palladium (II) dans le *N,N*-diméthylformamide à température ambiante. Par ce couplage, nous venions donc de retrancher cinq étapes à la séquence de première génération qui, elle, passait par une série de deux oléfinitions de Wittig pour générer le diène.

L'alcool allylique **113** a par la suite été chloruré dans les conditions de Schreiber³⁷ (schéma 23), soit avec l'hexachloroacétone et la triphénylphosphine dans le tétrahydrofurane à 22°C, et le chlorure allylique **118** a été purifié rapidement puis additionné sur une période de quinze heures à une suspension de carbonate de césium et d'iodure de césium dans l'acétone à reflux³⁸. Une concentration de 0.005 M (pseudo-haute dilution) était nécessaire pour éviter la dimérisation. Un rendement de 79 % en macrocycle **121** a été obtenu pour les deux étapes. Néanmoins, un peu de produit de *O*-alkylation **124** (3-4%) a été isolé.

Pour la dé-*t*-butoxycarbonylation subséquente sur le composé **121**, une panoplie de conditions ont été testées (tableau 1). Nous avons d'abord voulu effectuer la

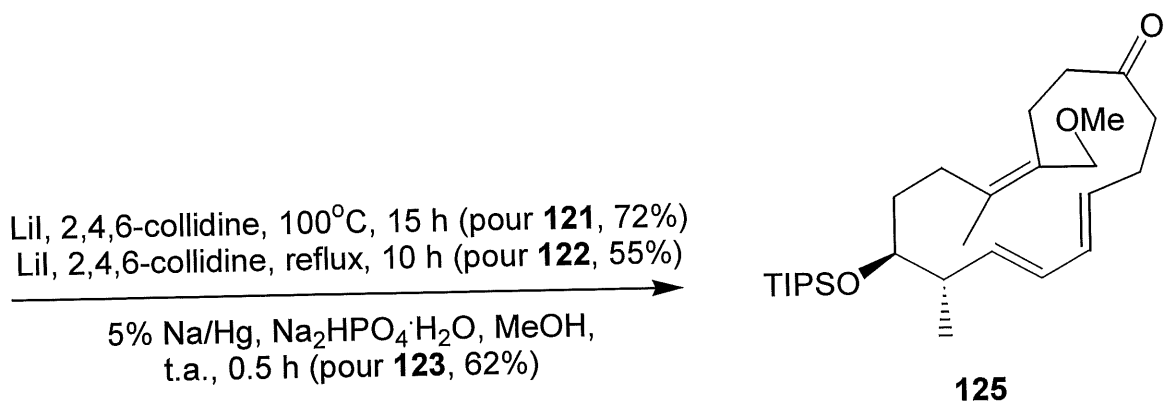
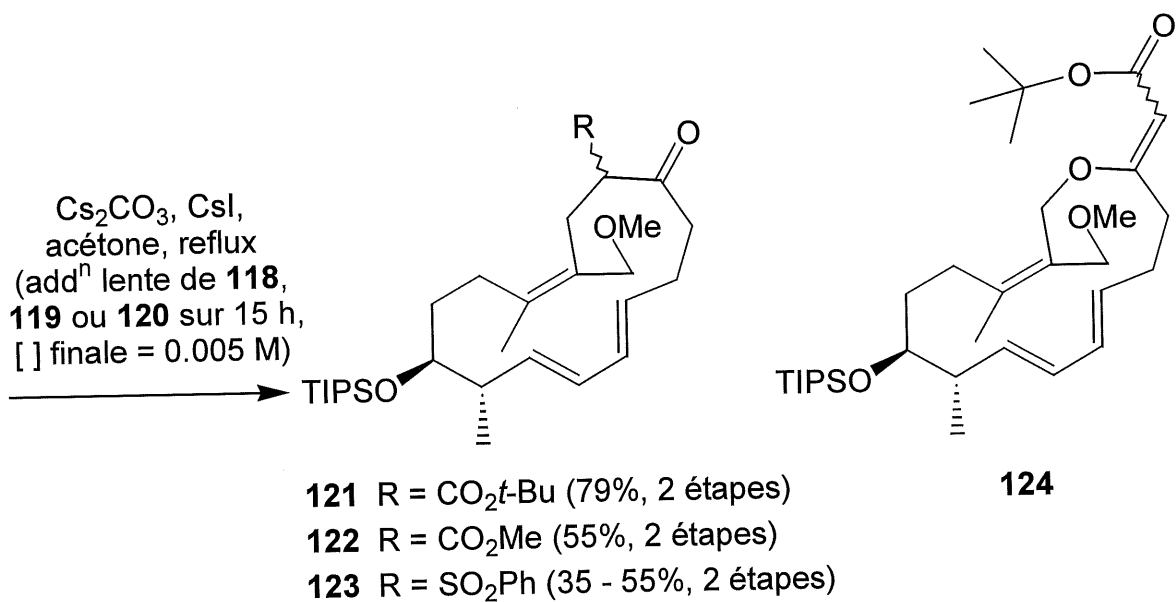
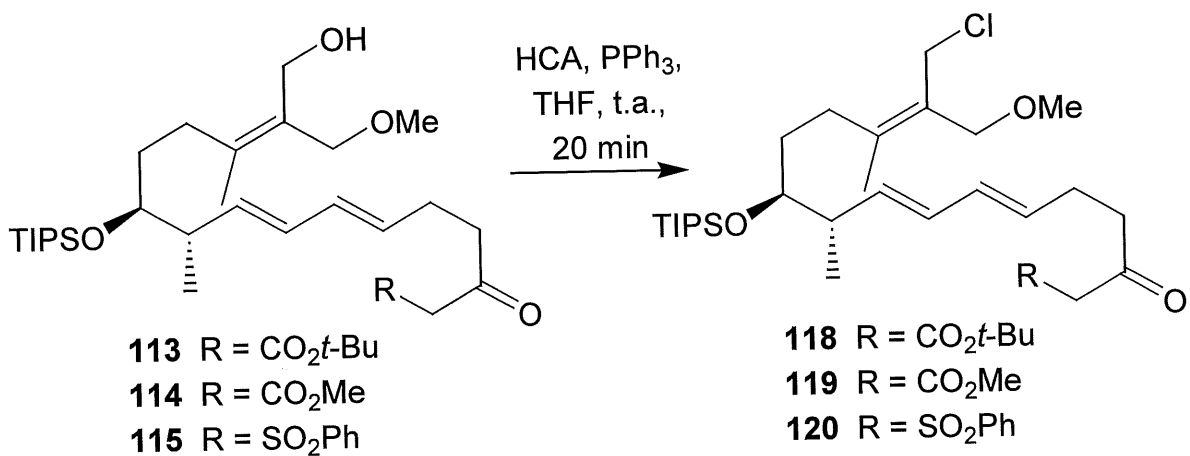


Schéma 23

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **121** to compound **125**. Compound **121** is a complex polycyclic molecule featuring a TIPSO group, a methoxy group (OMe), and a tert-butoxy carbonyl group. An arrow indicates the transformation to compound **125**, which is the same molecule but with the tert-butoxy carbonyl group removed, replaced by a ketone group.

42

déalkoxycarbonylation à l'aide d'acides de Brønsted, en utilisant soit l'acide (*p*-toluènesulfonique (APTS) dans le toluène (entrées 1 et 2) ou le dichlorométhane (entrée 3) soit l'acide chlorhydrique dans l'acétone (entrées 4 et 5), soit l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le dichlorométhane (entrée 7) ou comme solvant directement (entrée 6). Mais aucune de ces conditions n'était satisfaisante; nous n'obtenions aucune réaction, puis, en forçant la réaction en élevant la température, de la dégradation survenait (entrées 2 à 6). En milieu acide plus doux, soit avec des acides de Lewis (gel de silice, trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle, chlorotriméthylsilane), nous obtenions le même genre de résultats (entrées 8 à 11). C'est en utilisant des conditions modifiées de Krapcho³⁹ (iodure de lithium dihydraté) que nous avons eu les meilleurs résultats: dans le toluène, un faible rendement de 40% a été obtenu (entrée 12) mais dans un solvant basique comme la 2,4,6-collidine, le rendement est passé de 51-55% à reflux (entrée 13), à 65-72% à 100°C (entrée 14). Ici, nous avons remarqué moins de dégradation à 100°C qu'à reflux.

Nous nous sommes aussi brièvement attardés à une séquence visant à alkyler d'abord l'anion du synthon **111** (schéma 24) sur le chlorure allylique **124**, puis à effectuer la macrocyclisation par couplage de Stille sur le composé **127**. Cependant, tous nos efforts pour la première alkylation ont été vains. Nous avons essayé plusieurs bases (hydrure de sodium, bis(triméthylsilyl)amidure de potassium ou de sodium, carbonate de césium), en présence de catalyseurs (iodure de sodium, iodure de césium, avec ou sans éther 18-couronne-6, éther 15-couronne-5) dans différents solvants (tétrahydrofurane, *N,N*-diméthylformamide, 1,4-dioxane, toluène) et ce, à température ambiante ou à chaud (70°C). Peu importent les combinaisons choisies dans ces conditions, aucun composé **127** n'a été obtenu. En utilisant les conditions de Tsunoda⁴⁰, soit en activant la fonction alcool **110** à l'aide de triphénylphosphine et de diéthylazadicarboxylate (DEAD) dans le benzène, en présence du β -cétoester **111**, le composé **127** n'a toujours pas été obtenu.

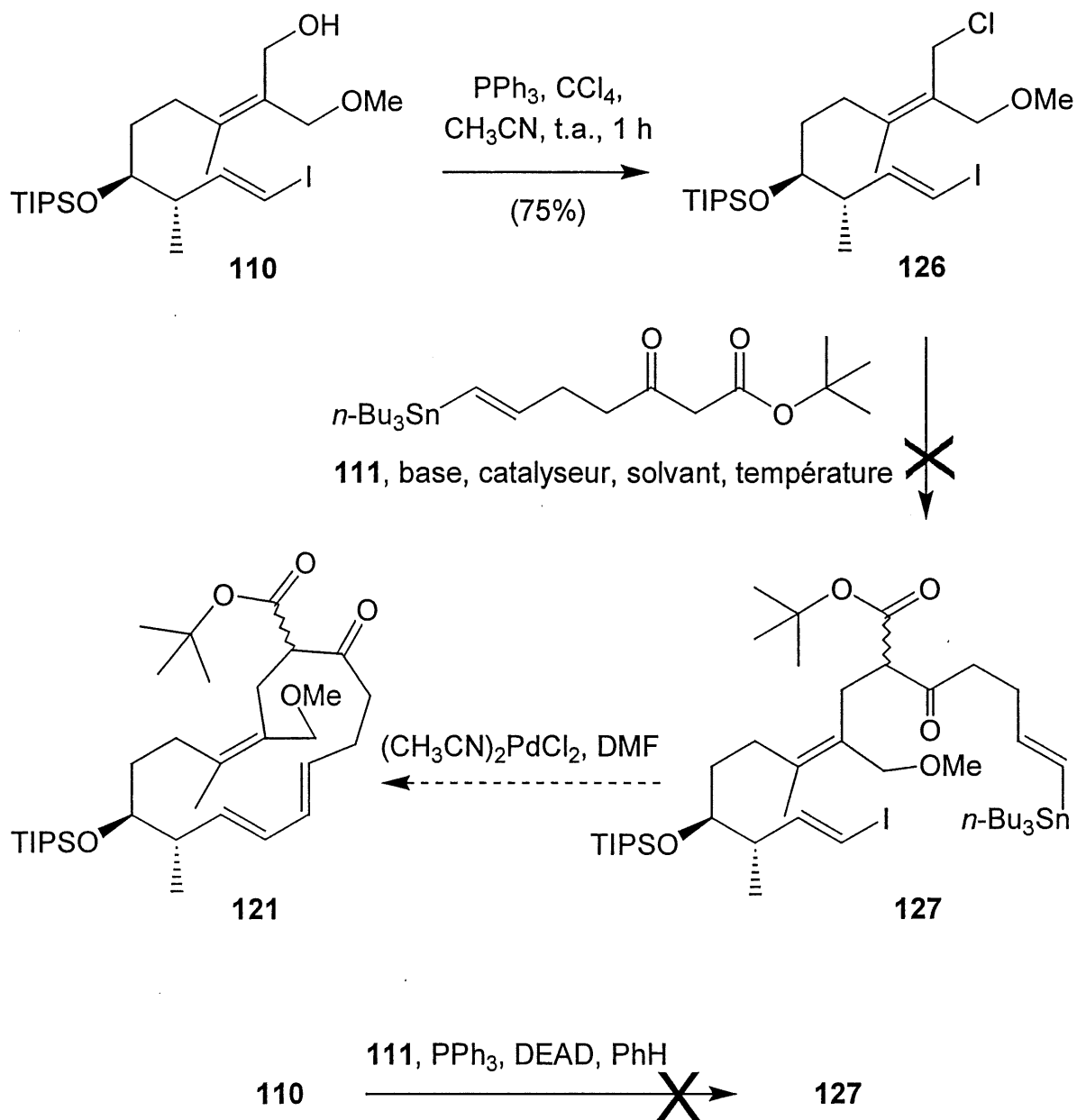


Schéma 24

Nous sommes alors revenus à la stratégie passant d'abord par un couplage au palladium, suivi d'une macrocyclisation avec le chlorure allylique (**118**, **119** ou **120**). Afin d'optimiser les étapes de macrocyclisation et de formation (déalkoxycarbonylation ou réduction) de la cétone **125**, plusieurs agents nucléophiles

de macrocyclisation (β -cétoester, β -cétosulfone) ont été synthétisés puis testés. Ces modifications ont été introduites lors du couplage au palladium (schéma 22) pour créer le diène en utilisant l'un ou l'autre des synthons (**111**, **112** ou **116**) présentés au schéma 25 suivant.

La synthèse a débuté par l'hydrostannylation du l'alcool propargylique **128** à l'aide d'hydrure de tri-*n*-butylétain et d'un initiateur de radicaux, soit l'azobis(isobutyronitrile), à 80°C pour fournir le stannane vinylique **129** à 46% de rendement⁴¹. L'alcool allylique a ensuite été chloruré avec le tétrachlorure de carbone et la triphénylphosphine dans l'acétonitrile à température ambiante⁴² pour générer le chlorure allylique instable **130** (96% de rendement), obtenu de façon pure par simple filtration sur gel de silice. D'autres conditions³⁷ avaient initialement été essayées (hexachloroacétone, triphénylphosphine) mais les résidus d'hexachloroacétone nuisaient à la réaction subséquente. Sur le composé **130**, nous pouvions entrer soit le dianion de l'acétoacétate de *t*-butyle (hydrure de sodium, *n*-butyllithium, tétrahydrofurane) pour fournir le β -cétoester *t*-butylique **111** (85%), soit le dianion de l'acétoacétate de méthyle pour nous donner le β -cétoester méthylique **116** (mêmes conditions, 64 % de rendement).

Pour obtenir la β -cétosulfone **113**, nous avons commencé par l'hydrostannylation⁴¹ du 4-pentyn-1-ol **49** pour fournir le stannane vinylique **131** à 57% de rendement, suivie d'une oxydation avec le perruthénate de tétra-*n*-propylammonium catalytique en présence de *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine et de pièges moléculaires dans le dichlorométhane à 22°C⁴³. L'aldéhyde **132** (85%) ainsi obtenu a subi une addition de l'anion de la méthylphénylsulphone (*n*-butyllithium, -78 à 22°C) pour générer l'alcool **133** dans de très bons rendements (90%). Nous n'avons par la suite qu'à oxyder l'alcool secondaire **133** en β -cétosulfone **113** à l'aide du periodinane de Dess-Martin dans le dichlorométhane à température ambiante⁴⁴ (68% de rendement).

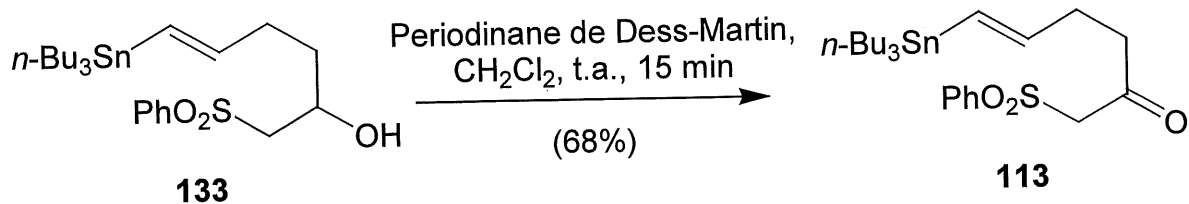
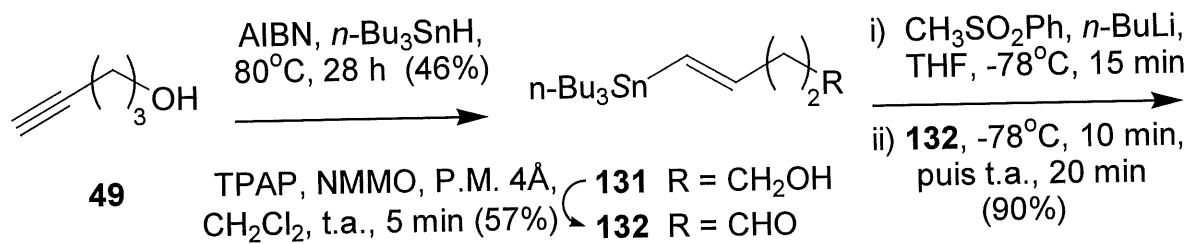
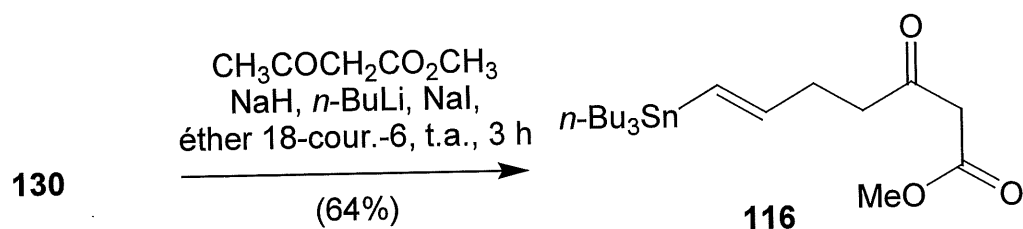
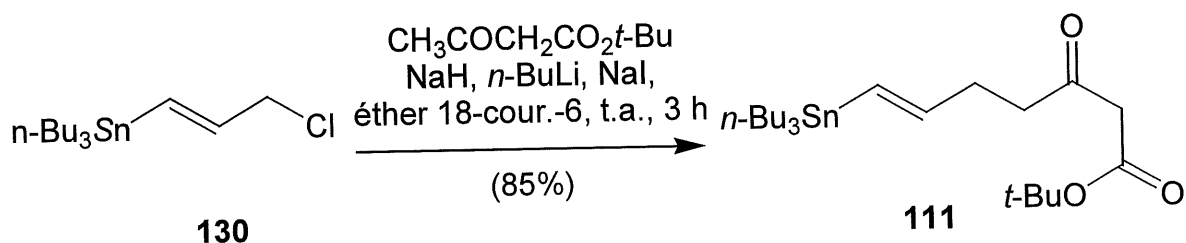
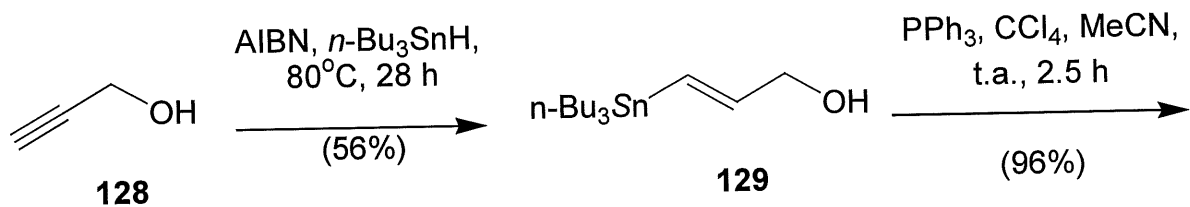


Schéma 25

Avec ces trois synthons en main, nous avons effectué le couplage de Stille³⁶ sur l'iodure vinylique **109**, la chloruration, la macrocyclisation et la déalkoxycarbonylation (pour les β -cétoesters méthylique et *t*-butylique) ou la réduction (amalgame de sodium, phosphate disodique dans le méthanol⁴⁵, pour la β -cétosulfone) tel que décrit au schéma 23 vu précédemment. Le tableau 2 suivant rapporte les résultats comparatifs entre les trois séquences.

Tableau 2. Comparaison des séquences avec le β -cétoester *t*-butylique **113**, le β -cétoester méthylique **114** (première et deuxième génération) et la β -cétosulfone **115**.

Séquence	Rendement pour le couplage au palladium (%)	Rendement pour les chloruration/ macrocyclisation (%)	Rendement pour la déalkoxycarbony- lation/réduction (%)
β -cétoester méthylique ^a	---	60	68
β -cétoester méthylique ^b	78 ^c	55	55
β -cétoester <i>t</i> -butylique	74 ^d	79	72
β -cétosulfone	77 ^d	35 -55	62

^a Séquence de première génération (Hall²¹).

^b Séquence de deuxième génération.

^c Couplage au palladium effectué sur l'iodure vinylique – éther silylé **109**.

^d Couplage au palladium effectué sur l'iodure vinylique - alcool **110**.

À la lecture du tableau 2, nous nous apercevons que le couplage au palladium fonctionne aussi bien dans les trois séquences (β -cétoester méthylique, *t*-butylique, β -cétosulfone). Cependant, la grande différence est notée pour ce qui est des étapes combinées de chloruration et de macrocyclisation. Ici, la chloruration est généralement presque quantitative mais, étant effectuée dans les conditions de Schreiber³⁷ (triphénylphosphine, hexachloroacétone), le chlorure obtenu est parfois

contaminé avec de l'hexachloroacétone, ce qui fausse les rendements pour cette étape seule (il est à noter que le chlorure est peu stable sur gel de silice et doit être purifié rapidement). C'est pourquoi il est plus représentatif de donner les rendements combinés pour les étapes de chloruration - macrocyclisation, gardant à l'esprit que l'étape déterminante (pour le rendement) est celle de macrocyclisation.

Alors, tel que représenté dans le tableau 2, la séquence avec le β -cétoester méthylique a donné des rendements plutôt modérés pour la séquence chloruration - macrocyclisation (55%), rendements qui se sont avérés faibles pour la série avec la β -cétosulfone (35-55%). De meilleurs résultats provenaient de la séquence avec le β -cétoester *t*-butylique (79%). De plus, c'était cette dernière séquence qui offrait les plus hauts rendements en cétone macrocyclique **125** (72% pour la dé-*t*-butyloxy-carbonylation, au lieu de 55% pour la déméthoxycarbonylation ou 62% pour la réduction de la sulfone). À la lumière de cette brève étude d'agents nucléophiles pour la macrocyclisation, celui de choix a donc été le β -cétoester *t*-butylique. Ce dernier donnait de plus des quantités plus faibles en *O*-alkylation (produit **124**) lors de la macrocyclisation (2 - 4%, soit deux fois moins qu'avec le β -cétoester méthylique).

Par comparaison à la séquence de première génération (Hall²¹), la série avec le β -cétoester *t*-butylique fournit la cétone macrocyclique **125** en 17 étapes au lieu de 22, avec un rendement global de 11.7% au lieu de 5.3%.

La prochaine étape constituait la déprotection de l'éther méthylique allylique **125** (schéma 26) bien sûr sans toucher à l'éther triisopropylsilylé. Le réactif de choix s'avérait être celui développé par Guindon⁴⁶, soit le bromodiméthylborane (les essais avec le chlorotriméthylsilane en présence d'iodure de sodium⁴⁷ ou directement avec l'iodotriméthylsilane⁴⁸ dans l'acétonitrile n'ont donné que de la dégradation). Normalement, nous nous attendions à ce que le composé **125** conduise à l'alcool **87** directement par attaque du bromure sur la position la moins encombrée (Me). Cependant, dû à ce que nous croyons être une congestion des substituants autour

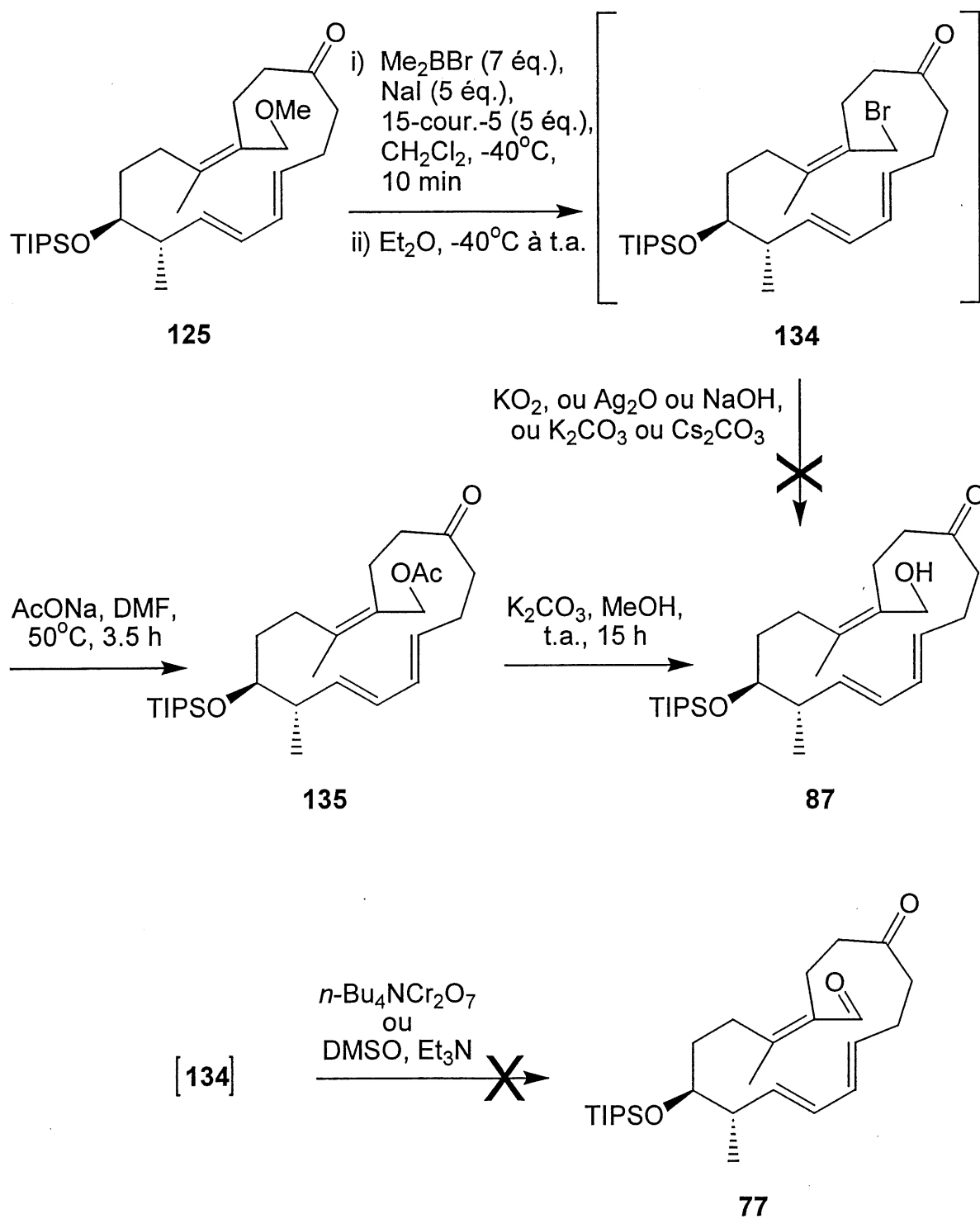


Schéma 26

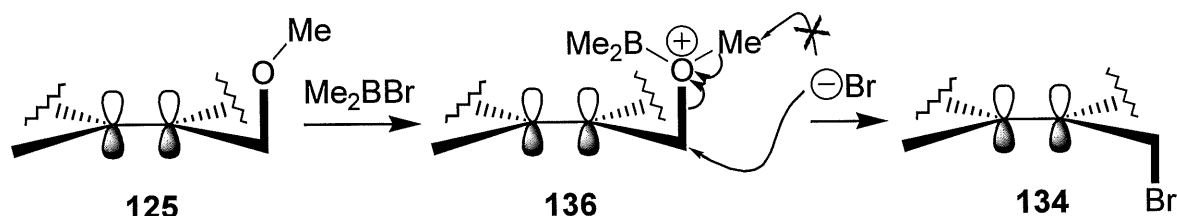


Figure 9. Attaque du bromodiméthylborane sur l'éther méthylique allylique macrocyclique **125**.

de l'alcène tétrasubstitué (figure 9), la position allylique se trouve activée par un alignement du lien $\sigma_{\text{CH}_2\text{-OMe}}$ parallèle au système π de l'alcène. Cette activation résulte plutôt en une attaque du bromure sur la position méthylène activée, donnant ainsi un bromure (ou subséquemment un iodure avec l'iodure de sodium) allylique instable **134** qui est très difficilement isolable.

Vu ce résultat, nous avons donc voulu tirer profit de cette réaction en tentant de transformer le bromure allylique **134** en alcool **87** ou directement en aldéhyde **77** (schéma 26). Pour la formation du bromure allylique, nous avons essayé différents solvants (dichlorométhane, dichloroéthane), en variant les températures (-40, -20 et 0°C) et les quantités de bromodiméthylborane (1.1 à 7.0 équivalents) et ce, en présence ou non d'additifs (iodure de sodium, éther 15-couronne-5^{46b,c}). Les conditions retenues sont présentées au schéma 26, soit sept équivalents de bromodiméthylborane en présence de cinq équivalents d'iodure de sodium et cinq équivalents d'éther 15-couronne-5, dans le dichlorométhane à -40°C durant 10 minutes. L'excès de réactif est détruit par addition d'éther diéthylique.

Pour ce qui est de la transformation de ce bromure **134** en aldéhyde **77**, l'utilisation du dichromate de tétra-*n*-butylammonium⁴⁹ ou du couple diméthylsulfoxyde-triéthylamine (pour faire l'équivalent d'une oxydation de Swern) n'ont donné aucun résultat positif. Enfin, pour la transformation du bromure en alcool **87**, nous avons testé des déplacements nucléophiles à l'aide du superoxyde de potassium (KO₂, supposé bon nucléophile⁵⁰), de l'hydroxyde de sodium, du carbonate de potassium⁵¹ ou du

carbonate de césium (plus soluble), d'oxyde d'argent (I)⁵², en ajoutant ou non du *N,N*-diméthylformamide ou de l'éther 18-couronne-6 pour solubiliser le nucléophile additionné, à froid ou à température ambiante. Encore ici, aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu.

Nous avons donc eu à passer par une méthode un peu plus longue, soit en déplaçant le bromure par l'acétate de sodium dans le *N,N*-diméthylformamide à 50°C, puis en effectuant la méthanolyse de cet acétate allylique brut **135** dans le méthanol en présence de carbonate de potassium. Un rendement de 67% en alcool **87** (à partir de l'éther méthylique **125**) a été obtenu sur petite quantité (26 mg), mais a chuté drastiquement à 32% sur une échelle plus importante (340 mg). Vu que nous n'avions pas assez de produit pour terminer la synthèse, et devant l'échec partiel de cette transformation, nous nous sommes alors lancé dans une étude de groupements protecteurs pour avoir, au niveau de l'alcool allylique macrocyclique, un autre groupement protecteur qu'un méthyle et espérer une déprotection plus efficace.

1.3 Voie débutant avec un éther triéthylsilylé.

Un des groupements protecteurs envisagés pour protéger le 4-pentyn-1-ol (**49**) départ était l'éther triéthylsilylé. Ce dernier devait nous permettre une bonne flexibilité de groupements protecteurs au niveau des alcools allyliques sur le diénophile (voir le composé **141**, schéma 27).

La synthèse a donc débuté par la protection du 4-pentyn-1-ol (**49**) en éther silylé **137** à l'aide de chlorotriéthylsilane et d'imidazole dans le tétrahydrofurane à température ambiante (94% de rendement). Le composé **137** a ensuite été acylé en ynoate éthylique **138** (75%) par déprotonation (*n*-butyllithium, tétrahydrofurane, -20°C) et piégeage avec le chloroformate d'éthyle. Par la suite, une série de quatre transformations a été effectuée avec purification à la fin seulement. Tout d'abord, une carbocupration avec le diméthylcuprate de lithium et alkylation²² avec le

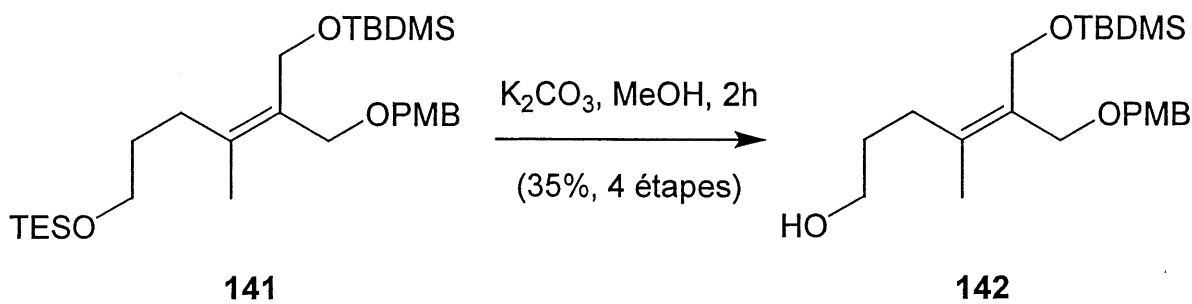
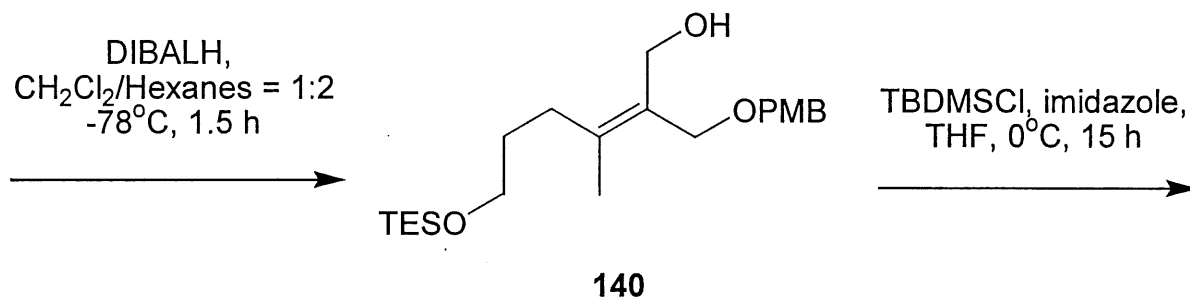
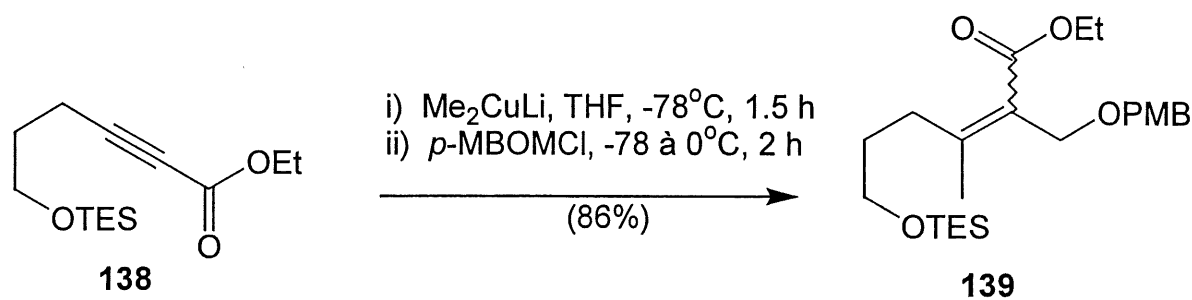
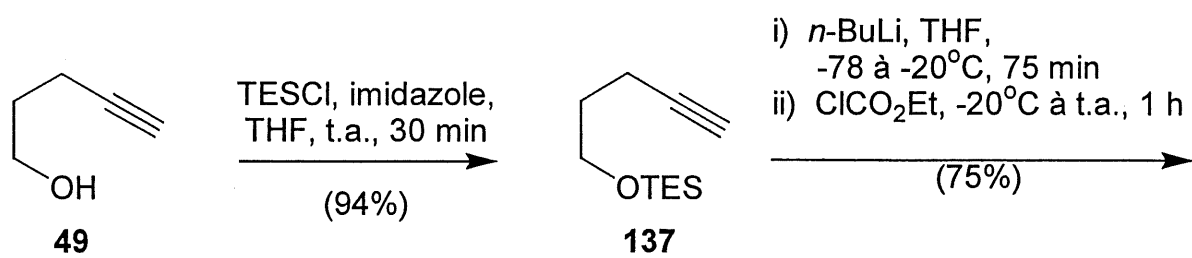


Schéma 27

p-méthoxybenzyloxychlorométhane à -78°C dans le tétrahydrofurane, suivie d'une réduction avec l'hydruure de diisobutylaluminium à -78°C dans le même solvant, protection de l'alcool **140** résultant à l'aide de *t*-butylchlorodiméthylsilane, d'imidazole et d'une quantité catalytique de *N,N*-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane à température ambiante, pour finir par la déprotection de l'éther triéthylsilylé **141** avec du carbonate de potassium dans le méthanol à 22°C. Un rendement de 35% (quatre étapes) a été obtenu pour l'alcool **142**.

Dans cette séquence, plusieurs problèmes ont été rencontrés dus à la faible solidité de l'éther triéthylsilylé (TES) comme groupement protecteur, si bien que les rendements furent peu reproductibles sur plus grande échelle. À cause de ce début de synthèse laborieux, la voie avec le TES a été abandonnée.

1.4 Voie de l'alcool allylique protégé sous forme d'éther *p*-méthoxybenzylique.

Dans le but de reprendre et tenter d'améliorer les conditions de déprotection de l'éther *p*-méthoxybenzylique allylique tel que synthétisé par Hall en première génération²¹, nous avons fabriqué un macrocycle pratiquement semblable, à la différence d'un groupement protecteur sur l'alcool secondaire, mais en utilisant la voie convergente que nous avons élaborée (couplage au palladium).

La synthèse a débuté par la protection du 4-pentyn-1-ol (**49**, schéma 28) en éther tétrahydropyranylique **143** (THP) avec le 3,4-dihydro-2*H*-pyrane (DHP) dans le dichlorométhane à température ambiante, en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique (APTS). L'alcyne **143** (91%) a été acylé dans les mêmes conditions que celles rencontrées dans les autres séquences, soit à l'aide de *n*-butyllithium et de chloroformate d'éthyle dans le tétrahydrofurane à -78°C, pour fournir l'ynoate **144** à 96% de rendement. La carbocupration avec le diméthylcuprate de lithium et piégeage de l'anion à l'aide du *p*-méthoxybenzyloxychlorométhane⁵³ (*p*-MBOMCl) dans le tétrahydrofurane à -78°C a fourni l'alcène tétrasubstitué **145**,

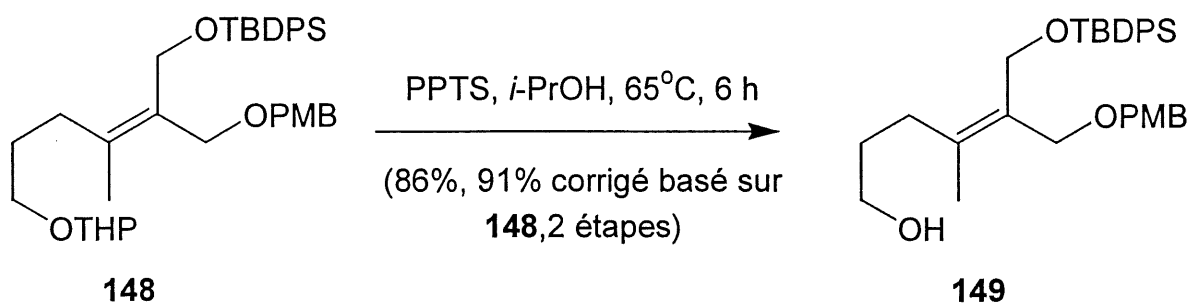
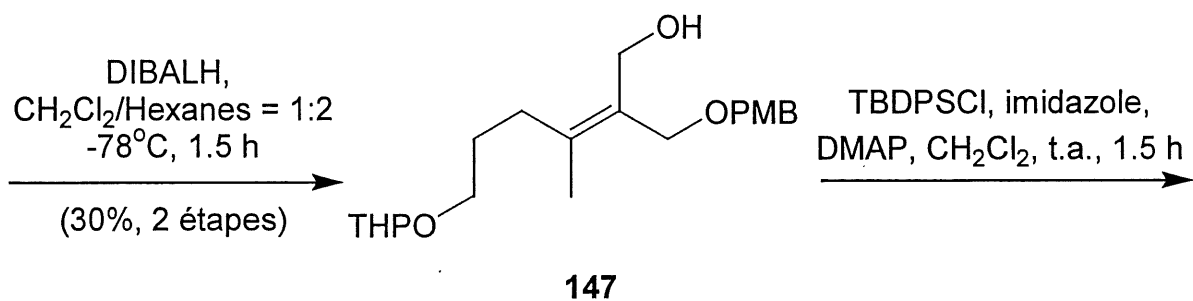
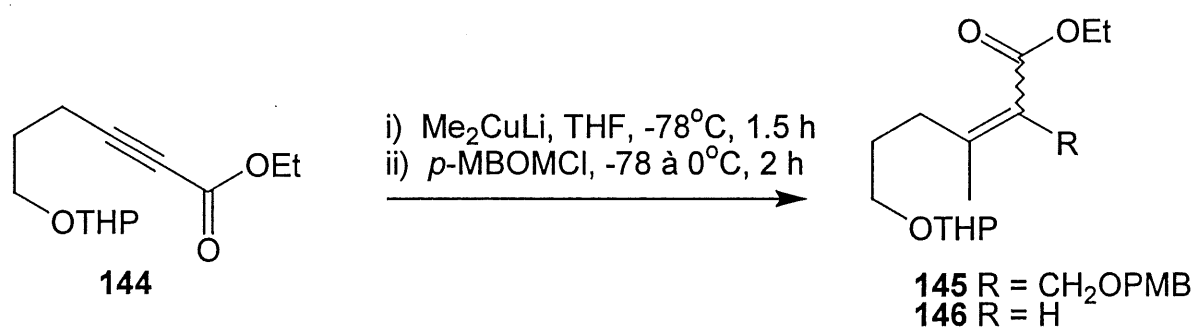
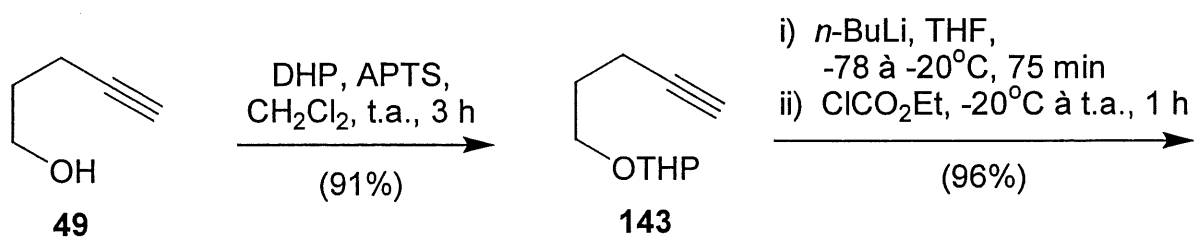


Schéma 28

immédiatement réduit à l'alcool **147** (30% pour deux étapes) avec l'hydrure de diisobutylaluminium. Comme pour la séquence précédente (débutant avec le TES), le piégeage de l'anion avec le *p*-MBOMCl n'a pas été très efficace. Cet électrophile a été préparé immédiatement avant son utilisation⁵³ et est difficilement purifiable. Les impuretés présentes ont semblé nuire à l'alkylation et généré une part importante (qualitativement, d'après la chromatographie sur couche mince) d'alcène trisubstitué **146**.

Par la suite, l'alcool allylique **147** a été protégé à l'aide de *t*-butylchlorodiphénylsilane, d'imidazole, de *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP) dans le dichlorométhane à température ambiante. L'éther tétrahydropyranylique **148** a été clivé en alcool **149** (86% de rendement, 91% corrigé basé sur **148** récupéré) dans l'isopropanol en présence d'une quantité catalytique de *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS). L'oxydation subséquente de l'alcool **149** en aldéhyde **150** (98%, schéma 29) dans les conditions de Swern²³, puis un aldol d'Evans^{24, 25} avec l'oxazolidinone **57**³³ nous a donné l'imide **151** à 57% de rendement. Ce dernier a été traité dans les conditions de transamidation de Weinreb²⁶ pour fournir l'amide **152** (89%), qui a vu sa fonction hydroxyle secondaire protégée sous forme d'éther benzylique (93%) en utilisant le bromure de benzyle, l'hydrure de sodium et l'iodure de tétra-*n*-butylammonium dans un mélange de tétrahydrofurane et de *N,N*-diméthylformamide (1:1) à 0°C⁵⁴.

Au cours de cette réaction, une partie du produit s'est épimérisée en α du carbonyle pour générer un composé *anti* indésiré (par rapport au méthyle et l'éther benzylique). Nous avons tout de même continué avec le mélange pour la réduction de l'amide **153** (schéma 30) avec l'hydrure de diisobutylaluminium dans le tétrahydrofurane à -78°C dans un rendement de 97%, suivie de l'homologation de l'aldéhyde **154** en iodure vinylique **155** (iodoforme, chlorure de chrome (II), tétrahydrofurane/1,4-dioxane = 1:2³⁵) et de la méthanolyse (méthanol, acide *p*-toluènesulfonique, température ambiante) de l'éther silylé en alcool allylique. Un rendement de 48% pour les

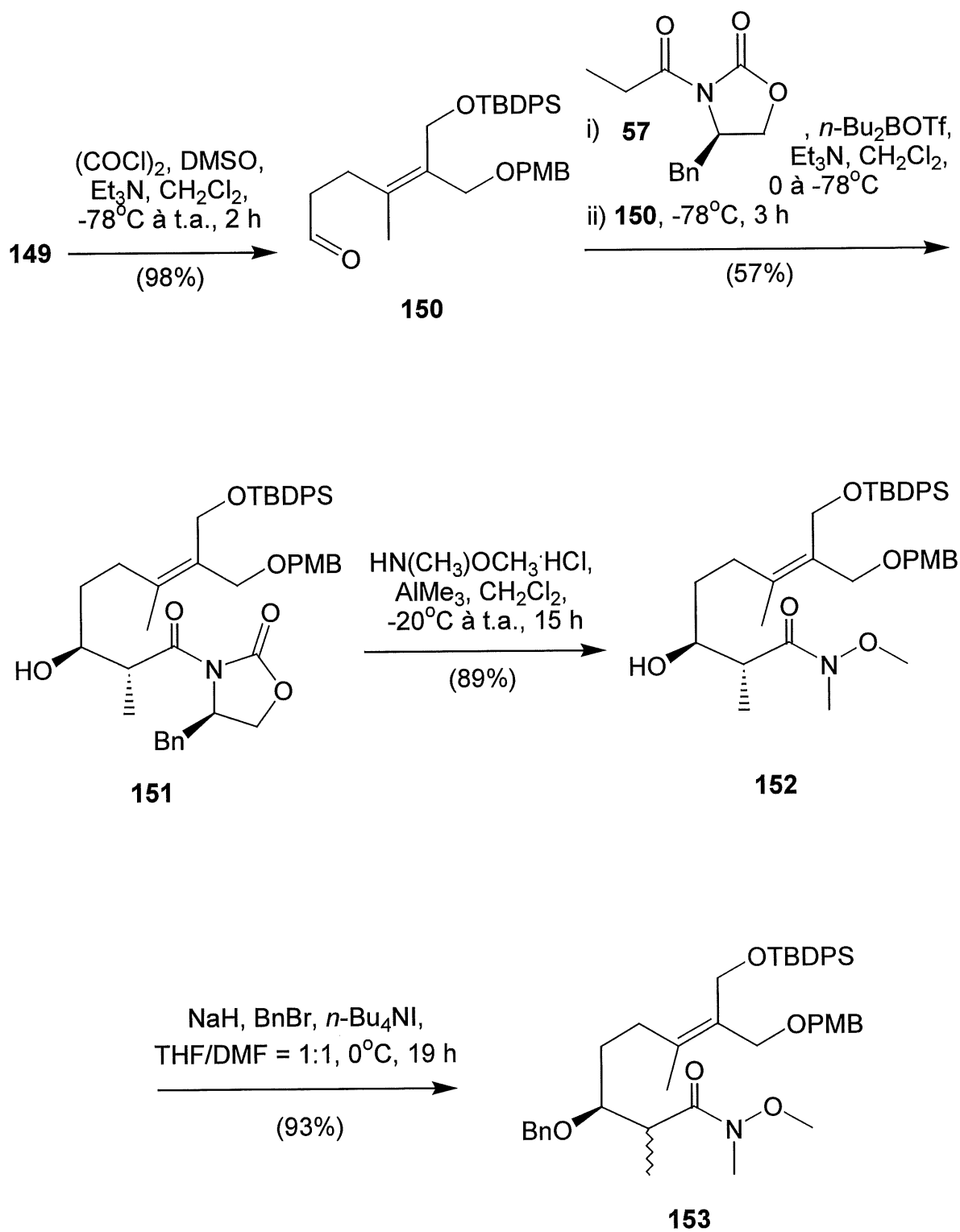


Schéma 29

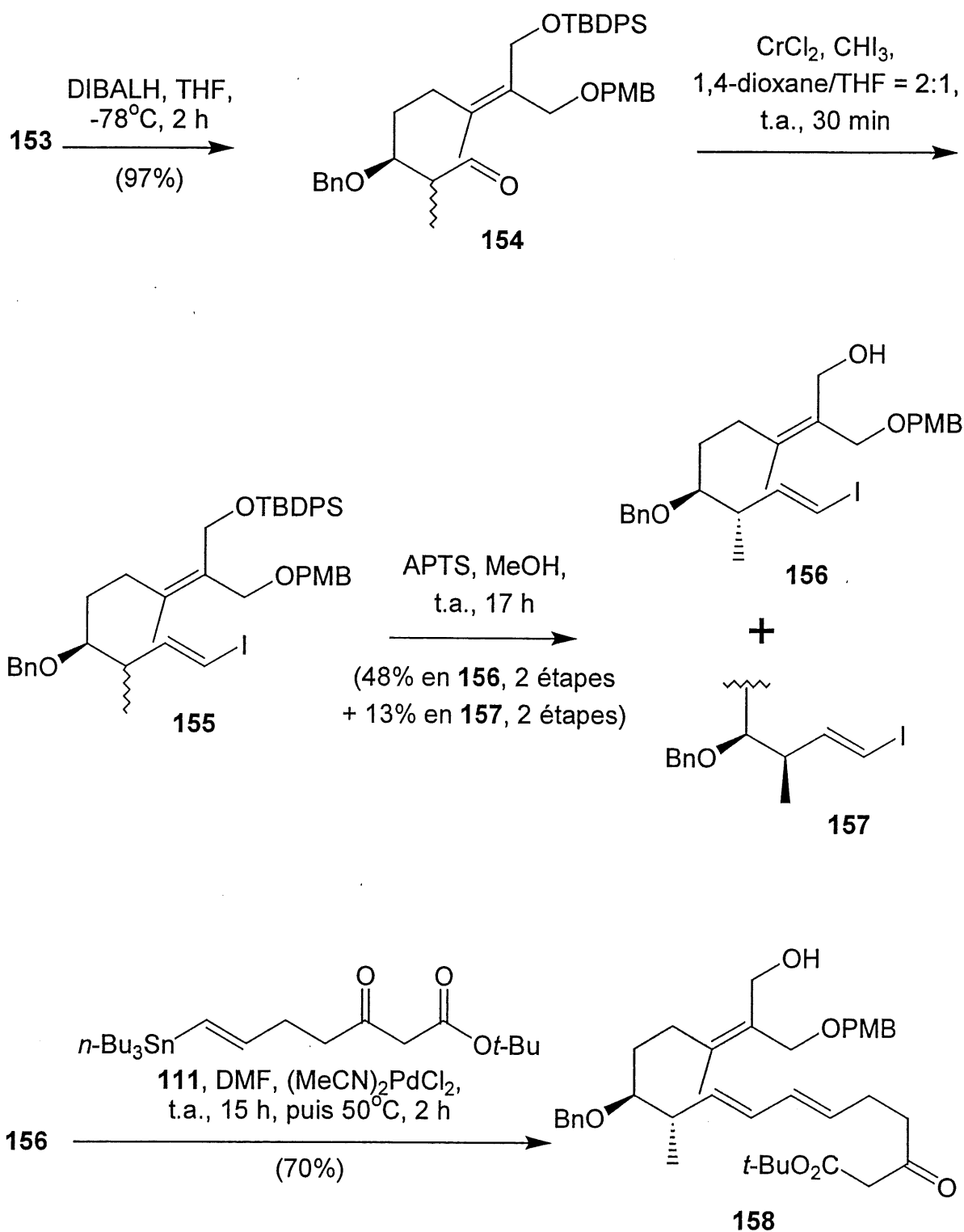


Schéma 30

deux dernières étapes a été obtenu en produit désiré **156**, en plus de 13% en épimère **157**.

Nous étions à ce point rendus au couplage avec le stannane vinylique **111** à l'aide du chlorure de bis(acétonitrile)palladium (II) dans le *N,N*-diméthylformamide à 22°C³⁶. L'alcool **158** ainsi généré (70%) a été chloruré (schéma 31) dans les conditions de Schreiber³⁷ (hexachloroacétone, triphénylphosphine, tétrahydrofurane, 22°C) et le chlorure allylique **159** (69%) a été traité dans les conditions de macrocyclisation en pseudo-haute dilution (0.005 M) dans l'acétone à reflux en présence de carbonate de césium et d'iodure de césium³⁸. Le β -cétoester macrocyclique **160** ainsi obtenu à 63% de rendement a été dé-*t*-butyloxycarbonylé à l'aide d'iodure de lithium dihydraté dans la 2,4,6-collidine à 100°C³⁹ pour fournir l'alcool allylique protégé **161** (63%). Les conditions originales de Krapcho⁵⁵ (cyanure de sodium dans le diméthylsulfoxyde à 130°C) nous ont donné ici des rendements plus faibles (47%) en composé **161** désiré. Pour déprotéger ce dernier, les meilleurs résultats ont été obtenus par traitement au 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone dans un mélange de dichlorométhane et d'eau (18:1) à température ambiante³² pour donner un piètre rendement de 24% en alcool **162**.

Il est à noter qu'en séquence de première génération²¹, le même genre de problème a été rencontré pour la déprotection de cet éther *p*-méthoxybenzylique, et un rendement maximal de 63% (mais généralement de l'ordre du 35%) était alors obtenu. Nous croyions que l'éther triisopropylsilylé (**86**, schéma 15) au lieu de l'éther benzylique (**161**) pouvait avoir été une des sources de problèmes rencontrés par Hall pour la déprotection du OPMB, mais l'éther benzylique ici synthétisé ne semble offrir aucune amélioration.

Devant les faibles rendements pour introduire cet éther *p*-méthoxybenzylique lors de la carbocupration, et encore plus faibles pour l'enlever, cette voie, bien que non-optimisée dans son ensemble, a été abandonnée.

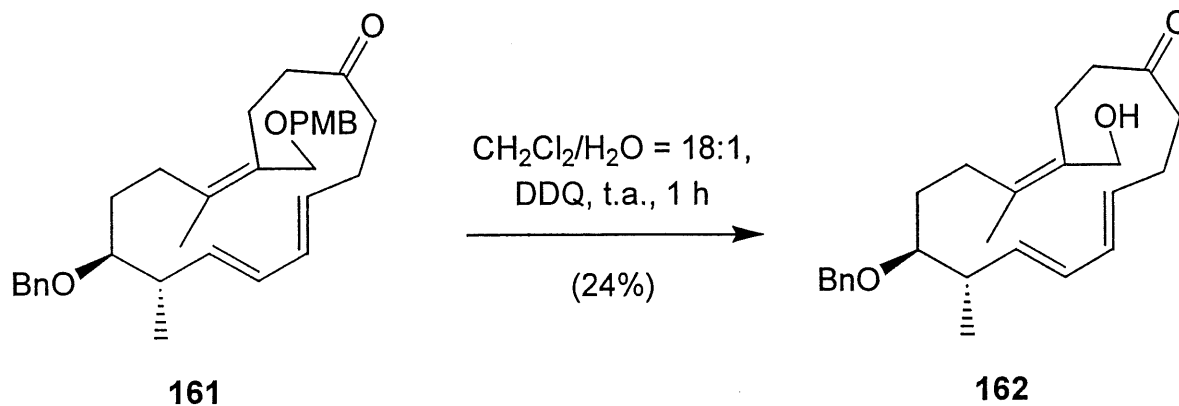
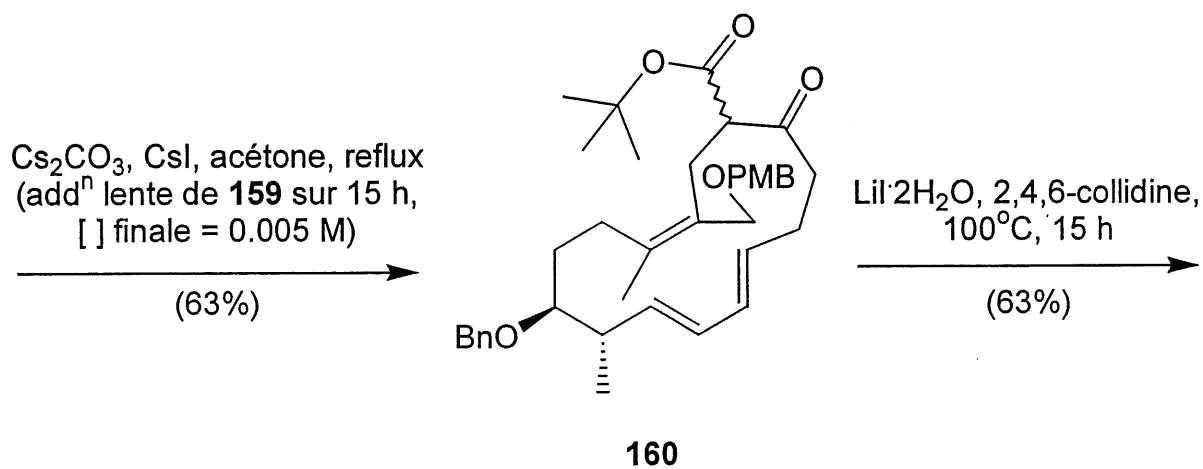
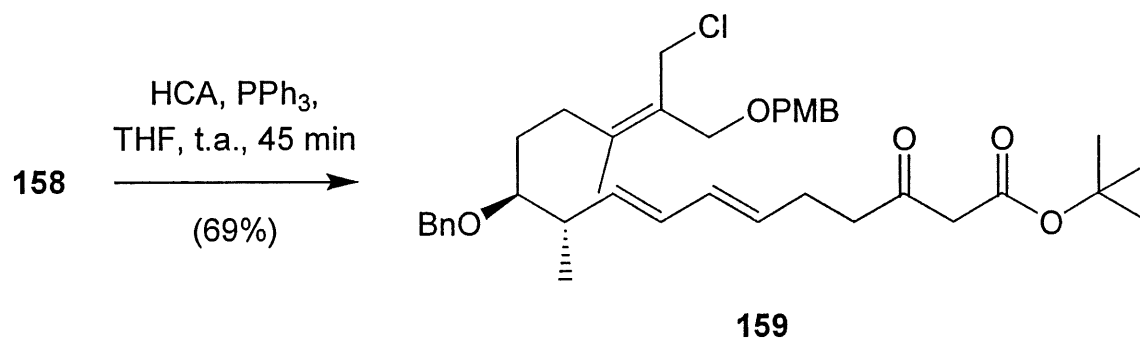


Schéma 31

1.5 Voie de l'alcool allylique protégé sous forme d'éther triméthylsilyléthylique.

La dernière voie testée est celle comportant un éther triméthylsilyléthylique sur la position allylique du macrocycle. Nous avons débuté par l'ynoate **99** (schéma 32) obtenu à la séquence avec l'éther méthylique (section 1.2), qui a subi une carbocupration avec le diméthylcuprate de lithium dans le tétrahydrofurane à -78°C et piégeage de l'anion avec le triméthylsilyléthoxychlorométhane (SEMCl) pour fournir l'alcool allylique protégé sous forme d'éther triméthylsilyléthylique (SE) **163** dans un rendement de 78% (plus 7% d'un mélange 1:1 d'isomères *cis* et *trans*). Nous avons ensuite réduit l'ester **163** en alcool **164** avec l'hydruide de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (-78°C), protégé cet alcool en éther silylé (*t*-butylchlorodiméthylsilane, imidazole, dichlorométhane, 0°C), déprotégé l'éther *p*-méthoxybenzylique **165** (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, dichlorométhane/eau = 18:1, température ambiante) et oxydé cet alcool **166** (Swern²³) en aldéhyde **167** à 30% de rendement pour ces quatre étapes.

La chiralité a alors été introduite par aldol d'Evans^{24,25} en utilisant l'oxazolidinone **57**³³ (schéma 33), le trifluorométhanesulfonate de diisobutylborane et la triéthylamine dans le dichlorométhane à -78°C pour générer l'imide *syn* **168** à 48% (80% corrigé après récupération du produit de départ). L'imide **168** a été ensuite transamidé en amide de Weinreb²⁶ **169** à 76% (chlorure de *N,O*-diméthylhydroxylammonium, triméthylaluminium, dichlorométhane, -78°C), puis la fonction hydroxyle a été protégée en éther benzylique **170** en utilisant le bromure de benzyle, l'hydruide de sodium, l'iodure de tétra-*n*-butylammonium dans un mélange de tétrahydrofurane et de *N,N*-diméthylformamide (1:1) à 0°C ⁵⁴ (85%). L'amide **170** a été réduit en aldéhyde **171** (hydruide de diisobutylaluminium, dichlorométhane, -78°C), lequel a subi une oléfaction de Takai³⁵ (chlorure de chrome (II), iodoforme et un mélange de tétrahydrofurane et de 1,4-dioxane = 1:2 à température ambiante) pour fournir l'iodure vinylique **172** (schéma 34), immédiatement méthanolysé (méthanol, acide

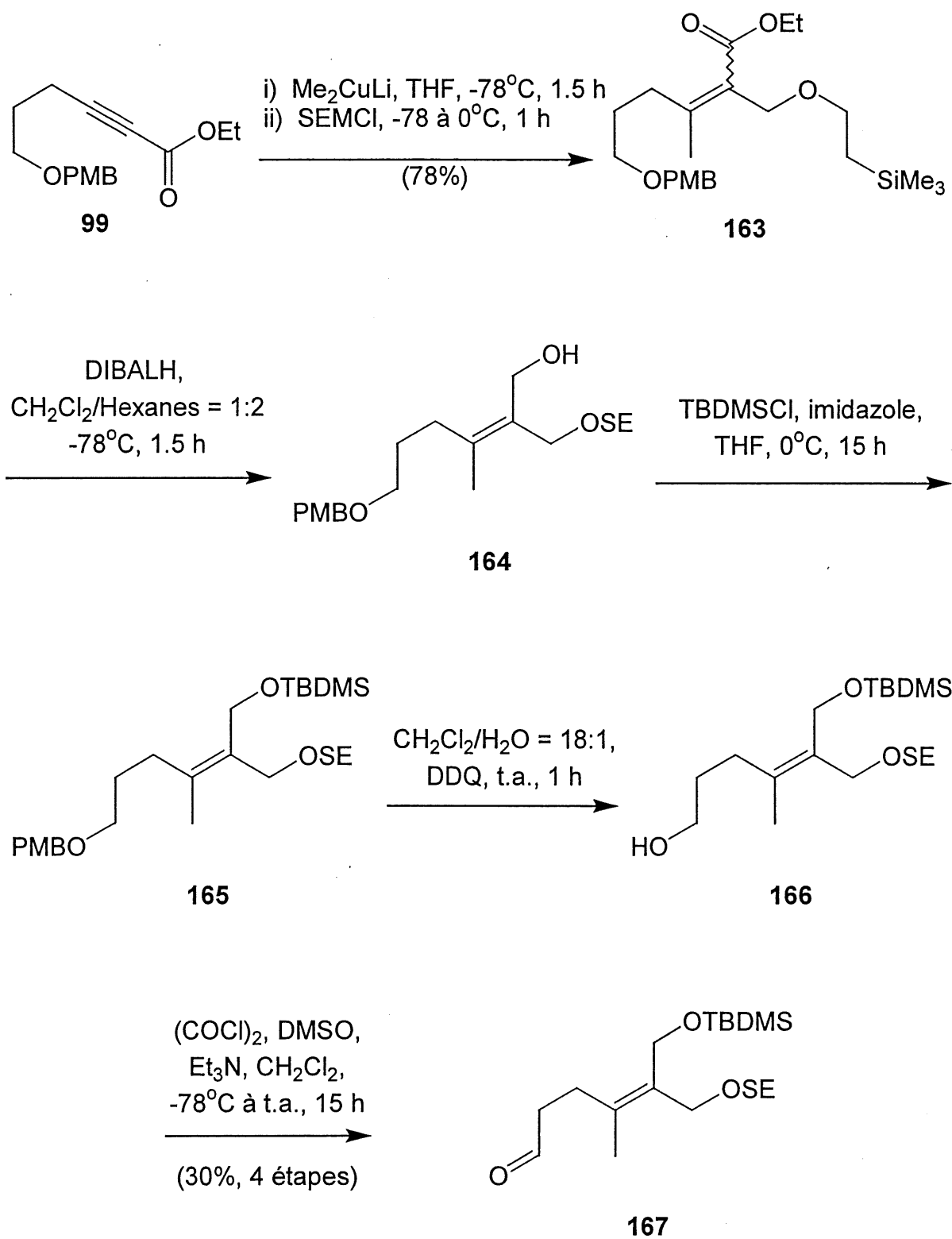


Schéma 32

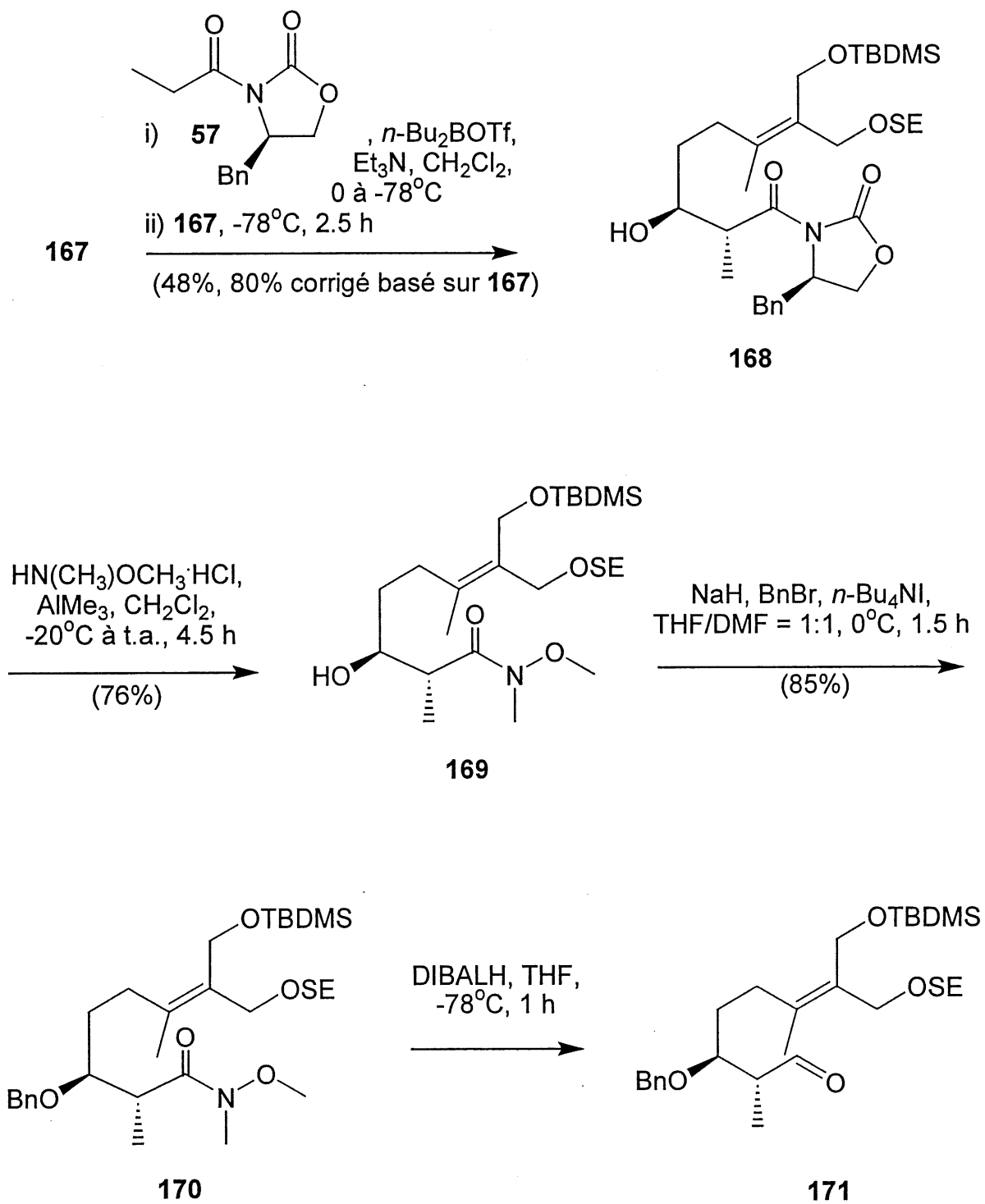


Schéma 33

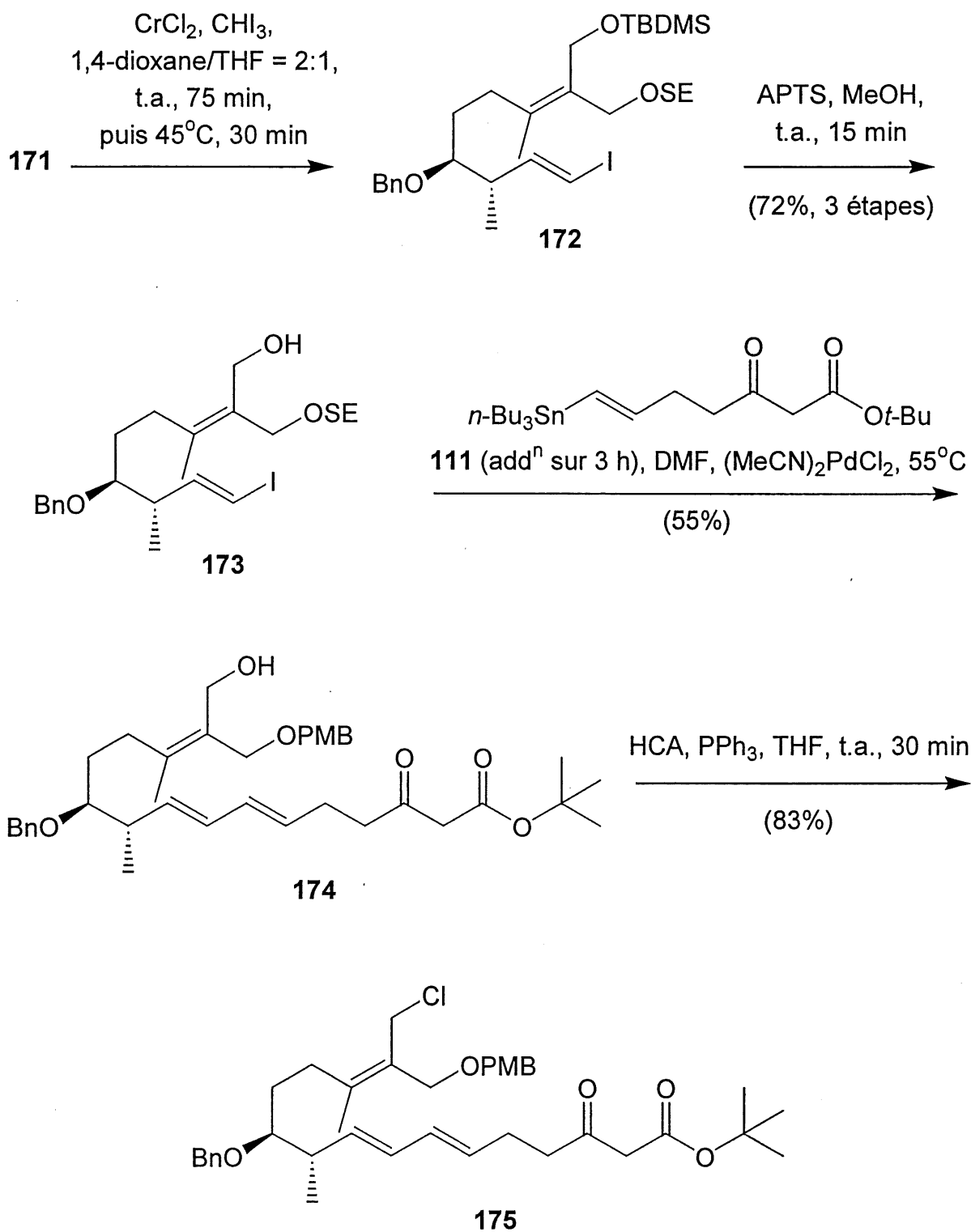


Schéma 34

p-toluènesulfonique, 22°C) en alcool allylique **173** à 72% pour ces trois dernières étapes.

Le diène *trans-trans* a été complété par couplage au palladium³⁶ avec le stannane vinylique **111** (55%). L'alcool **174** a été transformé en chlorure **175** (Schreiber³⁷, 83%) puis macrocyclisé (schéma 35) dans les mêmes conditions que précédemment³⁸ (iodure de césium, carbonate de césium, acétone à reflux, 0.005 M) à 72% de rendement.

Avant de tester la déprotection de l'éther triméthylsilyléthylé (SE), nous avons effectué la déalkoxycarbonylation du β -cétoester *t*-butylique **176** avec l'iodure de lithium dihydraté dans la 2,4,6-collidine à 100°C³⁹. Nous étions alors rendus au point critique de déprotection de l'alcool allylique macrocyclique. Le tableau 3 suivant fait état des différentes conditions essayées.

Tableau 3. Conditions essayées pour la déprotection de l'éther triméthylsilylé macrocyclique **177** en alcool **162**.

Entrée	Conditions	Résultat
1	TBAF, THF, reflux, 24 h	aucune réaction
2	TBAF, DMPU, 160°C, 20 h	aucune réaction, début de dégradation
3	TFA/CH ₂ Cl ₂ = 2:1, t.a., 4.5 h	produit formé non identifiable
4	LiBF ₄ , MeCN, H ₂ O, t.a., 2-3 h	dégradation
5	BF ₃ ·Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0 à 23°C	dégradation
6	CsF, DMF, 130-140°C, 20 h	produit formé non identifiable
7	CsF, DMF, 210°C, tube scellé, 4 h	très faible rendement en 162 , dégradation

L'utilisation de fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF), dans le tétrahydrofurane à reflux durant 24 h (entrée 1, tableau 3) ou dans le 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone (DMPU) à 160°C durant 20 h (entrée 2)⁵⁷, n'a donné aucune

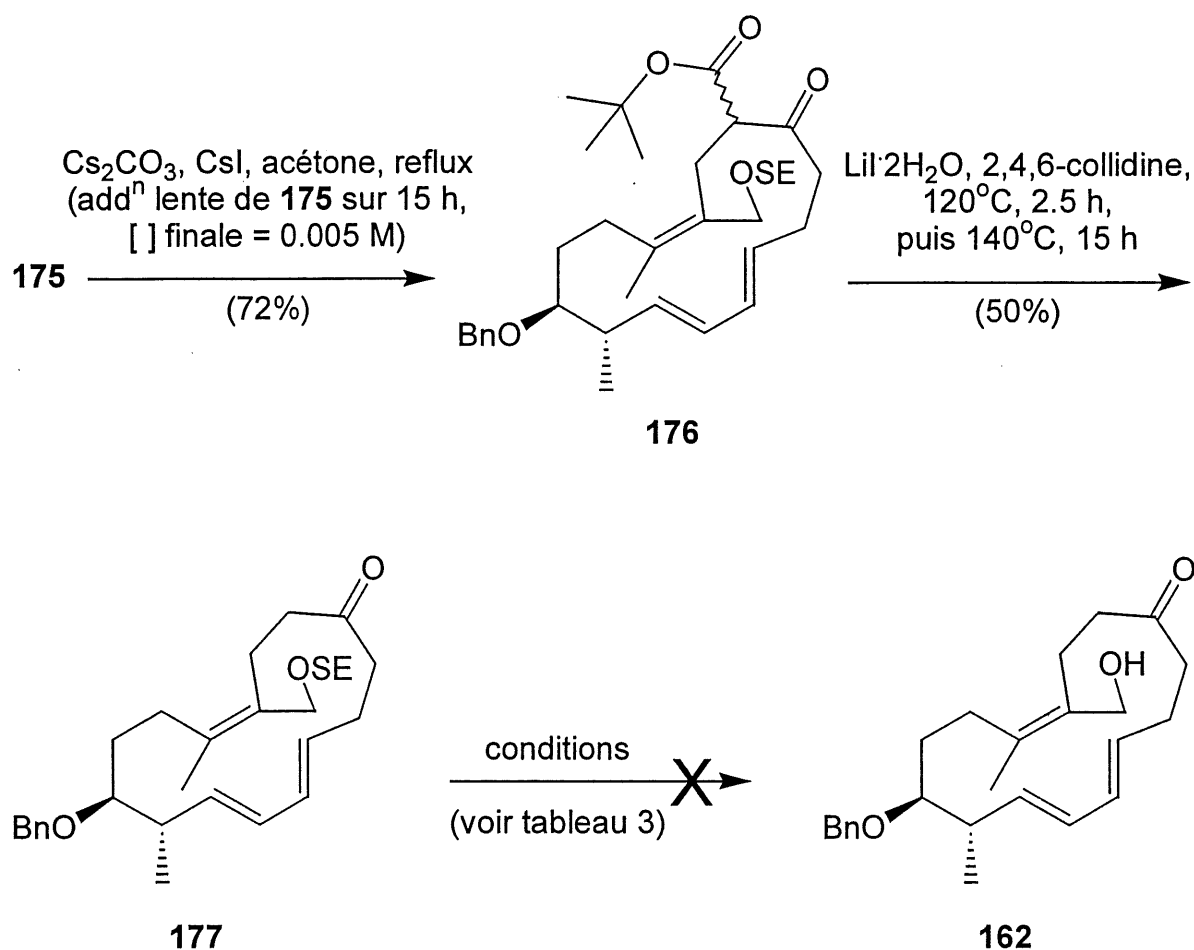


Schéma 35

réaction, sinon un début de dégradation. En utilisant un mélange d'acide trifluoroacétique (TFA) et de dichlorométhane (2:1) à 25°C durant 4.5 h (entrée 3)⁵⁸, un produit relativement propre sur plaque chromatographique en couche mince a été obtenu, mais non identifiable (ce n'était de toutes façons pas celui attendu).

En prenant une autre source du fluorure, soit le tétrafluoroborate de lithium (LiBF_4) dans l'acétonitrile mouillé (entrée 4)^{59,60}, nous n'avons observé que de la dégradation, tout comme avec le trifluoroborane dans le dichlorométhane à 25°C (entrée 5)⁶¹. Enfin, avec le fluorure de césium (CsF) dans la *N,N*-diméthylformamide à 130-140°C durant 20 h⁶², un produit non identifiable s'est formé (entrée 6), alors

que dans un tube scellé, 4 h à 210°C⁶⁰, un peu de l'alcool désiré **162** a été obtenu (entrée 7), mais avec beaucoup de dégradation.

Pour cette voie aussi, les résultats nous ont forcé à abandonner l'idée de l'éther triméthylsilyléthylique pour protéger l'alcool allylique macrocyclique. Nous avons donc décidé de revenir à la séquence offrant les meilleurs rendements, soit celle avec l'éther méthylique, afin de tenter d'améliorer la déprotection finale.

1.6 Voie de l'alcool allylique protégé sous forme d'éther méthylique (second essai) et Diels-Alder/aldol transannulaires en tandem.

Nous avons en main une séquence qui fonctionnait très bien, soit la voie avec l'éther méthylique en position allylique sur le diénophile. Il nous restait cependant à travailler à nouveau sur la déprotection de l'éther méthylique **125** en alcool **87** (schéma 36). Pour ce faire, nous sommes partis des conditions que nous avons préalablement mises au point. On se rappellera (section 1.2) que ces conditions avaient bien réussi sur une échelle de 25 mg, mais avaient échoué sur plus grande quantité (340 mg).

En s'attardant encore de plus près à la réaction, les observations que nous avons faites ont révélé que c'est la transformation de l'éther méthylique en bromure **134** qui semble problématique. Les transformations subséquentes (du bromure **134** à l'acétate **135** puis méthanolyse en alcool **87**) semblaient correctes et complètes par chromatographie sur couche mince. Nous avons alors fait la supposition suivante: se pourrait-il que la plus grande dilution rencontrée à petite échelle soit la cause du bon fonctionnement de la réaction? Pour vérifier ceci, nous avons procédé à l'ajout du réactif (diméthylbromoborane) dilué, sur une période de 25 minutes, à une solution dix fois plus diluée en éther méthylique **125**, soit 0.01 M, et à -78°C (au lieu de -40°C). Ces conditions ont été mises au point après une étude méthodologique minutieuse de chacune des transformations (de **125** à **87**).

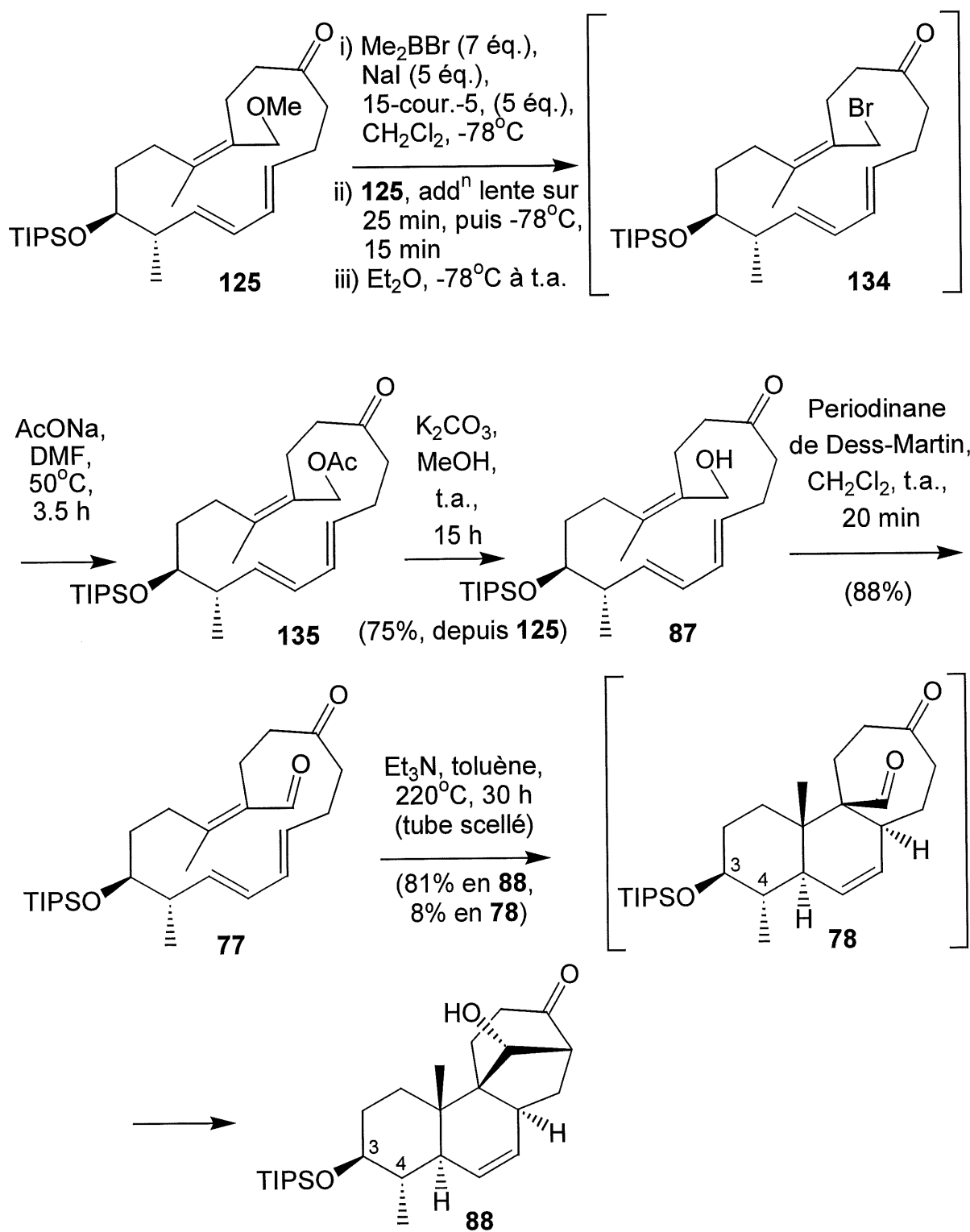


Schéma 36

Les résultats étaient tels que les rendements sur grande quantité étaient maintenant supérieurs à ceux obtenus à petite échelle, soit 75% en alcool **87** (depuis **125**). Nous avons ensuite oxydé l'alcool allylique **87** (schéma 36) en aldéhyde **77** à l'aide du periodinane de Dess-Martin⁴⁴ dans le dichlorométhane à température ambiante (88%), ce qui nous fournissait un diénophile activé pour la réaction de Diels-Alder transannulaire (D.A.T.A.).

À ce niveau-ci, nous étions rendus à l'étape-clé de la séquence. Le Diels-Alder et l'aldol transannulaires en tandem se sont effectués à 220°C dans le toluène, dans un tube scellé, pour fournir le tétracycle **88** dans un rendement de 81% (en plus d'environ 8% du tricycle **78**). La présence de triéthylamine a été essentielle à la propreté et aux bons rendements de la réaction. Trois équivalents ont été nécessaires; en moins grande quantité, les rendements ont chuté, et à plus haute concentration, aucune amélioration n'a été notée.

Il faut souligner ici que les centres chiraux en positions 3 et 4 ont influencé à eux seuls le cours de la réaction et ont généré les six autres centres stéréogéniques créés dans le tétracycle **88**. La sélectivité pour le D.A.T.A. a été discutée en section 3 de l'introduction (voir figures 4 et 5).

Nous avons aussi effectué des essais en catalysant la réaction avec différents acides de Lewis (tétrachlorure d'étain, tétrachlorure de titane) mais, tel que rapporté dans les travaux de Hall²¹, il y a eu déprotection de l'éther triisopropylsilylé et passablement de dégradation. La température de réaction était cependant abaissée de plus de 100°C (elle procédait dans le toluène à reflux, 110°C), tel qu'observé dans des cas précédents pour des diénophiles activables (conjugués à une fonction carbonyle)^{21,63}.

Pour la réaction thermique, nous n'isolons que très peu de l'intermédiaire tricyclique **78** (avant aldol transannulaire). Ce dernier pouvait être transformé en tétracycle par

aldol transannulaire en le retraitant dans les conditions de réaction, ou en le soumettant en milieu basique (carbonate de potassium) méthanolique à 55°C durant 14 h (61% de rendement). Quant à cette réaction d'aldol transannulaire, deux hypothèses s'offrent à nous pour expliquer la sélectivité. En effet, la cétone **77** (schéma 37) énoisée n'attaque que sur la face *ré* de l'aldéhyde pour générer un hydroxyle sur le carbone 11 de configuration absolue *R*. Une des hypothèses est qu'il y aurait un pont hydrogène entre l'aldéhyde et la cétone énoisée (démontré par la vue tridimensionnelle du tricycle **78**), ce qui aurait pour effet de figer l'intermédiaire tricyclique **78** dans sa conformation réactive pour l'aldol²¹. La deuxième hypothèse a été soulevée suite aux résultats d'aldol en milieu basique (carbonate de potassium, méthanol) pour passer du tricycle **78** au tétracycle **88**: ne pouvant y avoir de pont hydrogène en milieu basique, nous devons regarder les rotamères possibles autour du lien C9-C11 (en regardant dans l'axe C11-C9, tel qu'indiqué sur la structure **78**, schéma 37).

Pour le rotamère **B**, l'oxygène de l'aldéhyde est positionné au-dessus d'un cycle, créant plus d'encombrement stérique que dans le cas du rotamère **A**, pour lequel l'hydrogène est au-dessus du cycle et l'oxygène à l'extérieur du squelette. Notons que ce sont les deux seuls rotamères plausibles autour du lien C9-C11, le méthyle en C10 empêchant toute autre possibilité. En assumant que le rotamère **A** soit donc le plus bas en énergie, l'état de transition correspondant devrait lui aussi être favorisé, et le tétracycle **88** serait majoritaire.

Nous avons donc résolu le problème de déprotection du groupement protecteur en position allylique sur le macrocycle et augmenté les rendements des réactions de Diels-Alder/aldol transannulaires en tandem (de 54% en première génération à 81% en deuxième génération). Pour clore ce chapitre et avoir une vue d'ensemble des différentes voies présentées, le tableau 4 suivant met en évidence les rendements globaux pour les quatre séquences que nous avons étudiées, par comparaison à la séquence de première génération. La séquence retenue a donc été celle avec

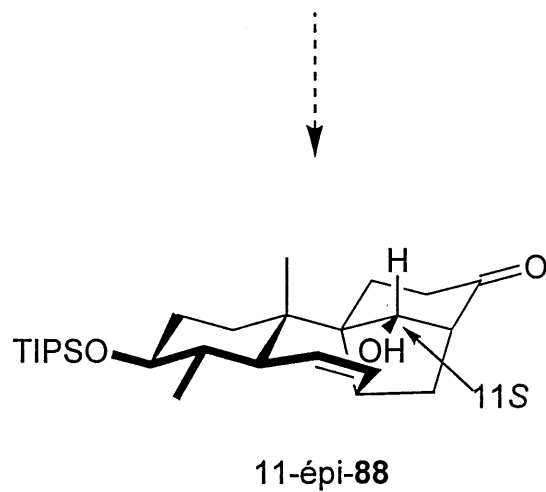
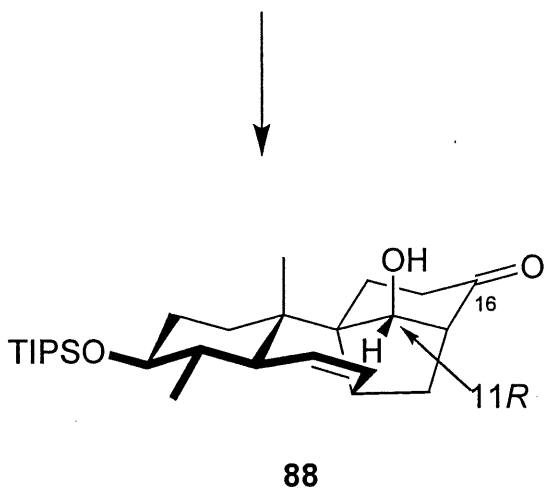
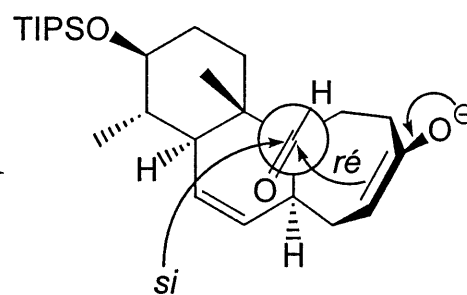
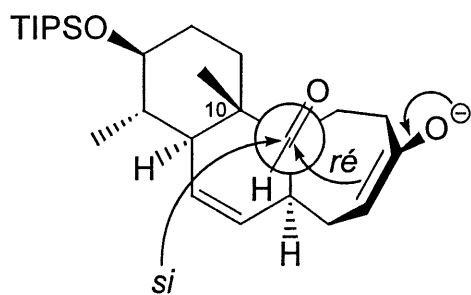
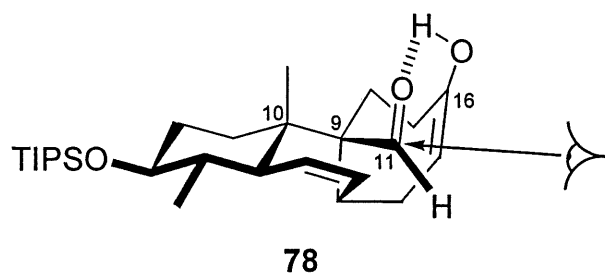
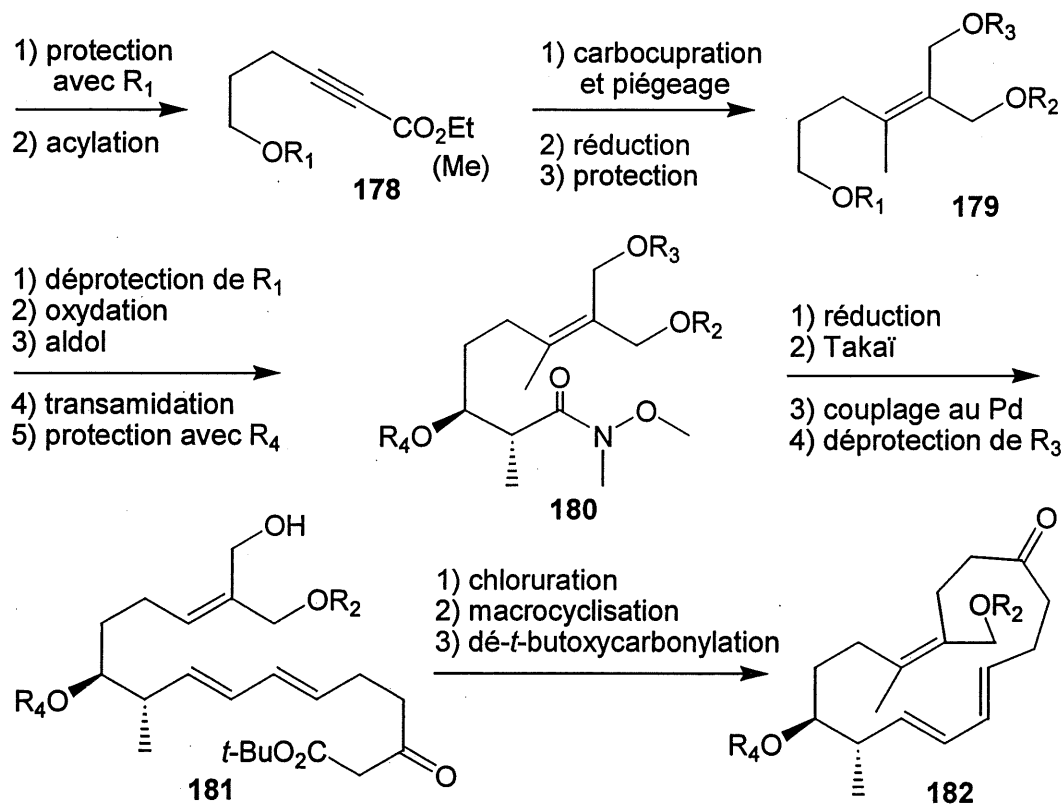


Schéma 37

Tableau 4. Comparaison des rendements globaux des séquences de première et de deuxième génération.



Séquence	1 ^{ère} gé- nération ²¹	2 ^{ème} génération			
		voie OME	voie OTES	voie OPMB	voie OSE
R_1	TBDPS	PMB	TES	THP	PMB
R_2	PMB	Me	PMB	PMB	SE
R_3	MOM	TBDMS	TBDMS	TBDPS	TBDMS
R_4	TIPS	TIPS	--- ^a	Bn	Bn
rendement total en 182 (%)	3.6	11.9	--- ^a	1.3 ^c	1.4 ^c
rendement de dépro- tection de R_2 (%)	35 - 63	75	--- ^a	24 ^b	0

^a Série abandonnée. ^b Déprotection à optimiser (voir section 1.4). ^c Séquence non-optimisée.

l'éther méthylique, offrant un rendement global de 11.9%, ce qui est plus de trois fois supérieur à toute autre séquence.

Maintenant que nous avons une manière efficace de fabriquer le squelette de la (+)-aphidicoline, nous verrons au cours des prochains chapitres (2 et 3) les transformations subséquentes du tétracycle **88** ici obtenu vers le produit naturel, en débutant par la fonctionnalisation du cycle D.

CHAPITRE 2

FONCTIONNALISATION DU CYCLE D DU SQUELETTE.

2.1 Introduction.

Le défi que nous aborderons au cours de ce chapitre consistait à fonctionnaliser adéquatement le cycle D du squelette de la (+)-aphidicoline. Défi car dans la littérature, très peu d'auteurs y sont arrivés avec un bon contrôle au niveau de la stéréochimie en C16¹⁶ (section 2 de l'introduction). Tel que nous le verrons, nous avons l'avantage de pouvoir utiliser la fonction hydroxyle résultant de l'aldol transannulaire. Cette fonction nous offre la possibilité de guider l'attaque d'un réactif sur la face β par ponts hydrogène (figure 9), ou sur la face α par encombrement stérique (de l'hydroxyle protégé, par exemple).

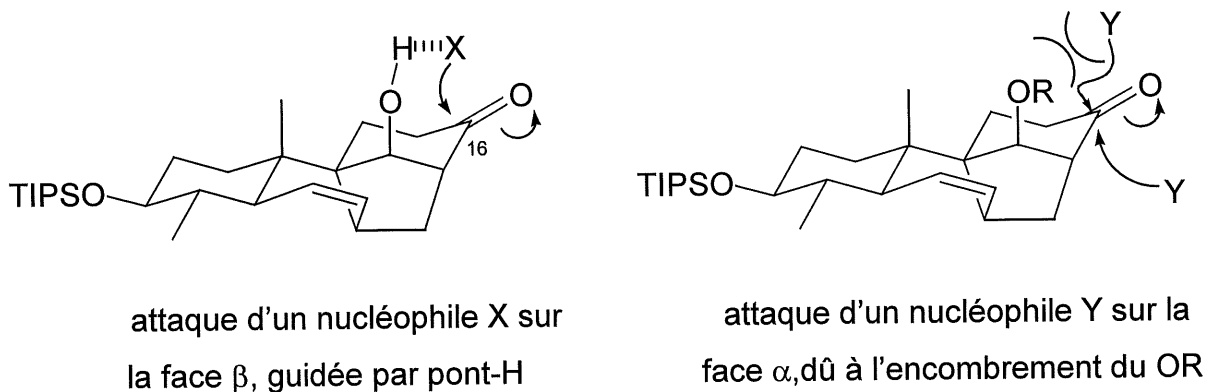


Figure 10. Attaques possibles en C16 sur la cétone **88**.

À cet effet, Hall²¹, en première génération, avait oléfiné la cétone en position 16 et guidé une époxydation de Sharpless⁶⁴ sur la face β de la molécule (schéma 16, section 3 de l'introduction). Cependant, en tentant de reproduire ces résultats, le rendement de 68% rapporté a été atteint une seule fois (en utilisant la vieille bouteille d'hydroperoxyde de *t*-butyle). C'est plutôt 30 - 35% que nous avons reproduit

plusieurs fois (avec la nouvelle bouteille de réactif) sans jamais obtenir d'amélioration, peu important les modifications effectuées ou les précautions prises.

Nous avons alors dû penser à d'autres manières d'entrer l'équivalent d'un hydroxyméthyle en 16- α . Pour ce faire, nous avons imaginé trois voies possibles. La première (schéma 38) viserait une alkylation d'un anion du type « $^-\text{CH}_2\text{OR}$ » sur la cétone **88**, guidée sur la face α par encombrement du OR' **184** (R' = groupement protecteur) ou par répulsion électrostatique entre le réactif et l'alcoolate de l'hydroxyle **88**.

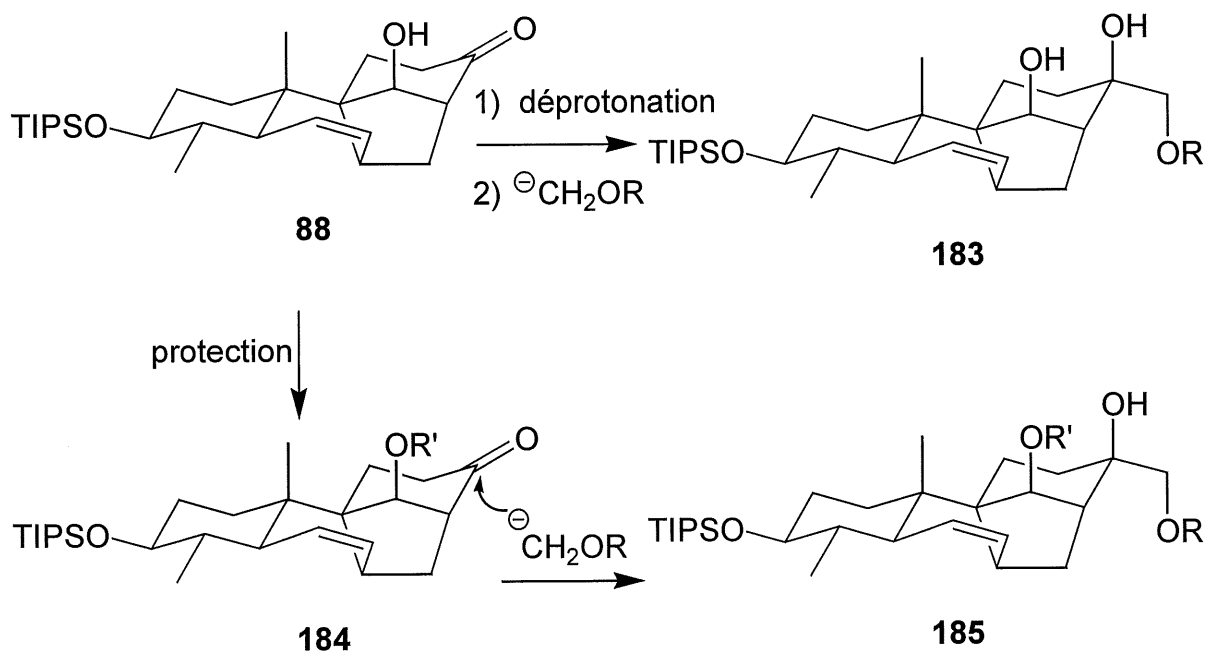


Schéma 38

La deuxième voie (schéma 39) débiterait par une oléfination en exométhylène **89** de la cétone **88**, puis époxydation suivie d'une hydrolyse de l'époxyde **90** en triol **188**, ou dihydroxylation (pour générer **188** directement), ou iodocarbonatation en carbonate **187**, époxydation par clivage basique de **187** en époxyde **90**, et hydrolyse en triol **188**.

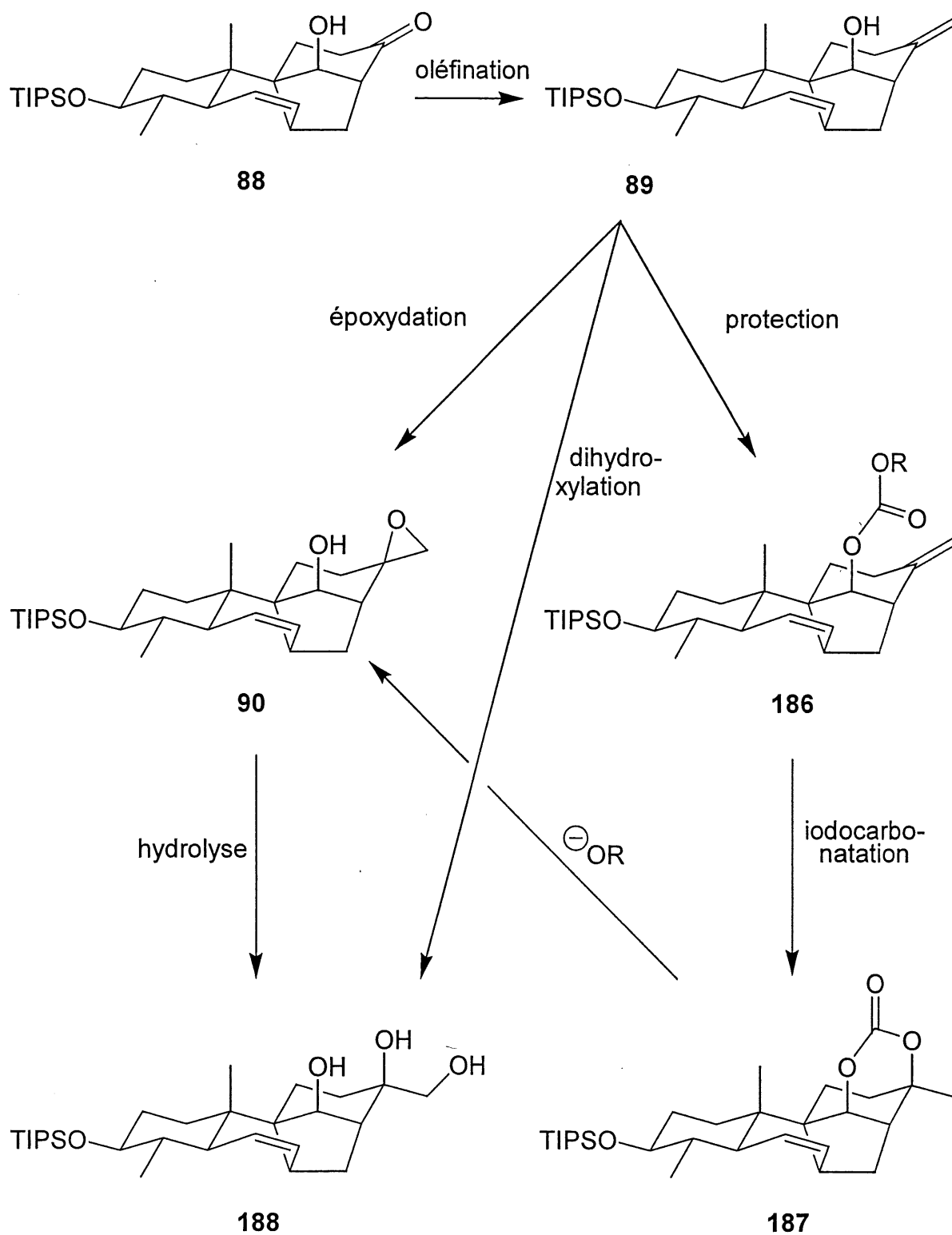


Schéma 39

Enfin, la dernière stratégie (schéma 40) passerait par une oléfination en éther d'énol **189**, époxydation et ouverture de la fonction acétal **190** en diol - aldéhyde **191** (ou un équivalent d'aldéhyde).

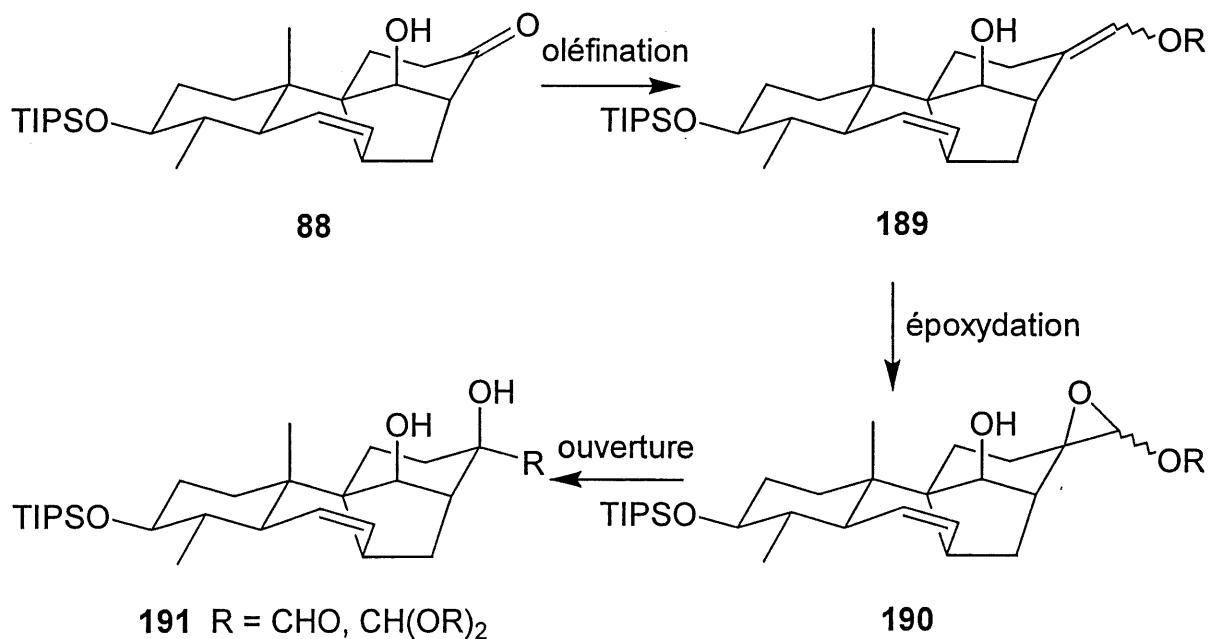


Schéma 40

2.2 Alkylations sur la cétone en C16.

En tout premier lieu, ce qui nous semblait être le plus simple était d'alkyler sur la cétone **88** (schéma 41) avec un organolithien (préparé par transmétallation sur le tributyl(éthoxyéthoxyméthyl)étain à l'aide de *n*-butyllithium dans le tétrahydrofurane à -78°C^{65}). Cependant, aucun produit d'alkylation **192** n'a été formé; le lithien a plutôt déprotoné la cétone (deutération lors d'un piégeage au D_2O). Le schéma 41 suivant démontre les essais d'alkylation. Avec un réactif de Grignard (fabriqué *in situ* avec le chlorométhyl diméthylisopropoxysilane et du magnésium (0) dans le tétrahydrofurane⁶⁶), encore une fois, aucune alkylation n'a été observée. Nous avons donc opté pour un organocérien (par transmétallation de l'organomagnésien à l'aide de

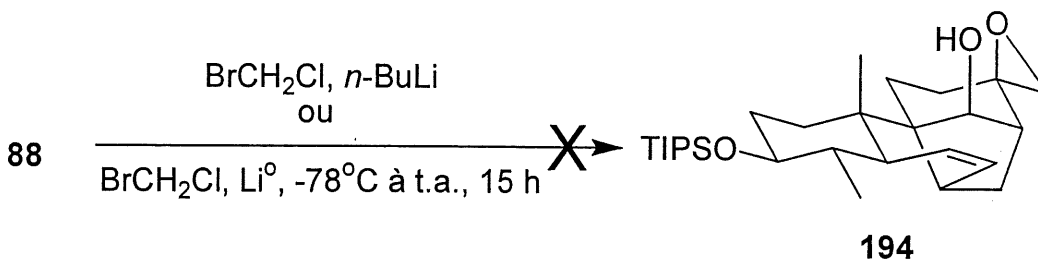
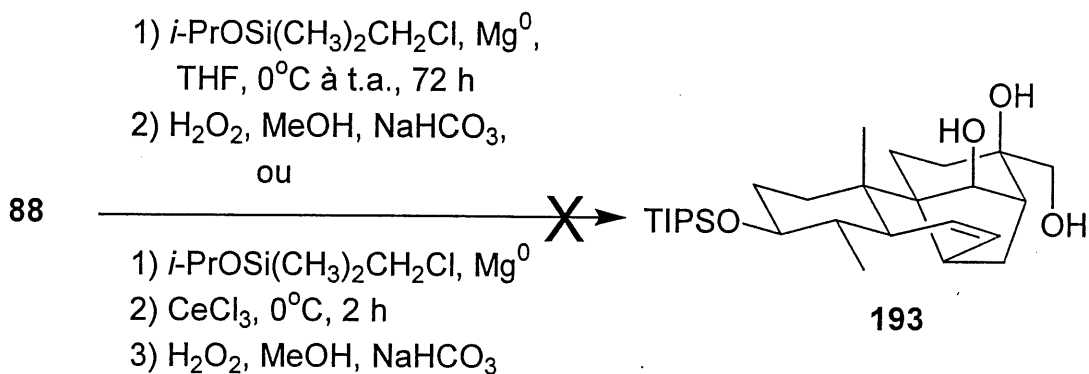
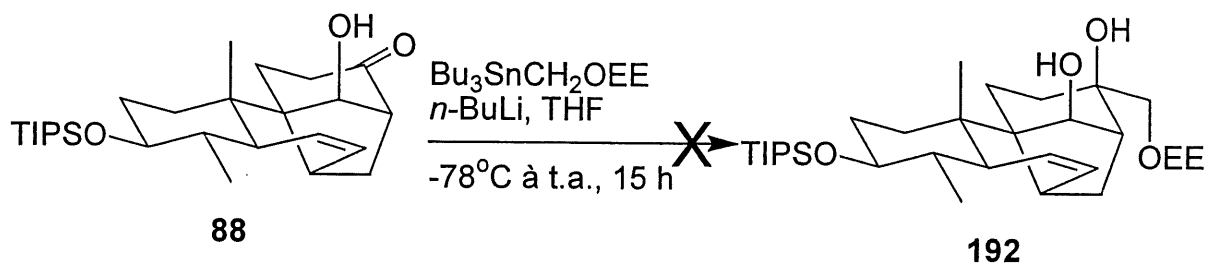


Schéma 41

chlorure de cérium (III)⁶⁷), plus nucléophile et moins basique, mais sans succès. Il faut toutefois noter ici que nous n'avons aucun moyen de vérifier s'il y a bel et bien eu formation du réactif de cérium. L'époxydation par alkylation du chlorométhyllithium n'a pas mieux réussi; pas de composé **194** isolé.

À ce moment, nous avons pensé que l'hydroxyle libre pouvait peut-être causer problème: en fait, nous pourrions penser à une réaction de rétro-aldol (schéma 42) une fois que l'hydroxyle est déprotoné, ce qui libérerait une fonction aldéhyde plus réactive que la cétone et entraînerait des réactions secondaires d'alkylation. Nous avons donc entrepris de protéger l'alcool tout d'abord sous forme d'éther benzylique **195** (schéma 43).

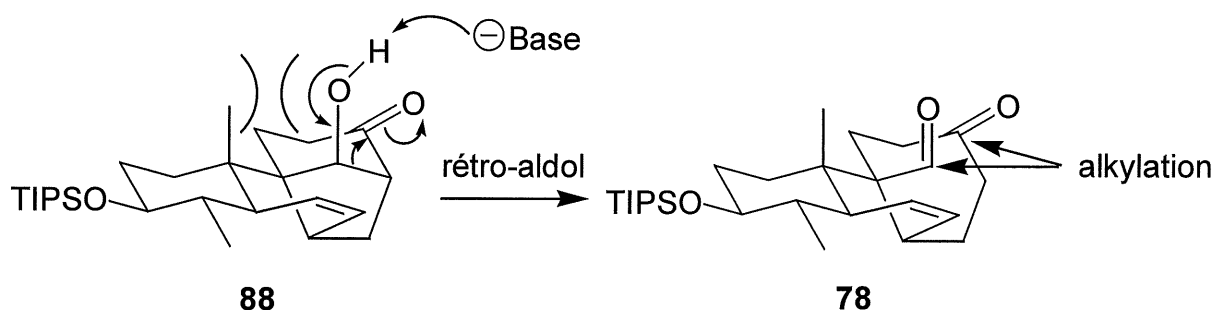


Schéma 42

Les méthodes usuelles pour benzyler un alcool encombré (bromure de benzyle, hydrure de sodium ou bis(triméthylsilyl)amidure de potassium, tétrahydrofurane/*N,N*-diméthylformamide, avec ou sans iodure de tétra-*n*-butylammonium, en variant les températures de 0°C à reflux⁵⁴) n'ont pas fonctionné: il y avait dégradation avant que la protection ne soit significative. Nous avons aussi l'opportunité de protéger l'alcool **88** sous forme d'éther méthylthiométhylique (MTM) **196**. Ici encore, les méthodes connues (chlorométhylsulfuranylméthane, en présence de nitrate d'argent et de triéthylamine dans le benzène à reflux⁶⁸ ou en présence d'hydrure de sodium et d'iodure de sodium dans le diméthoxyméthane à température ambiante⁶⁹) n'ont rien donné (aucune réaction).

Même en essayant de silyler l'alcool sous forme d'éther triéthylsilylé **197**, à l'aide de chlorométhyltriméthylsilane et d'imidazole dans le tétrahydrofurane à reflux, ou encore en utilisant le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle, plus réactif, en présence de 2,6-lutidine dans le dichlorométhane à reflux, nous n'avons observé

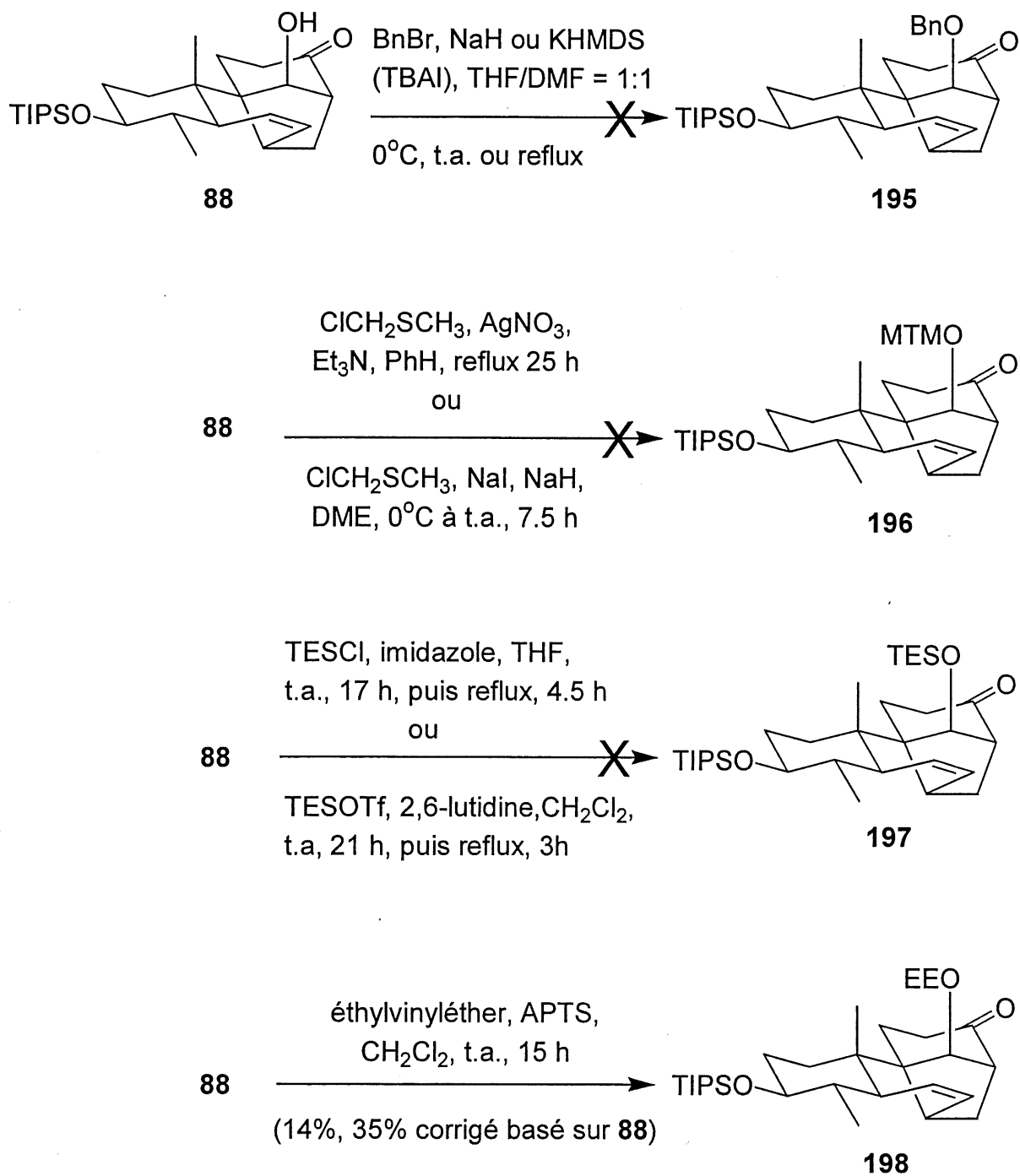


Schéma 43

aucune réaction. Toutes ces tentatives de protection en milieu basique ont probablement échoué pour les raisons vues précédemment dans le cas des

alkylations (rétro-aldol, schéma 42), ou simplement à cause de l'accessibilité restreinte de cet alcool dû à l'encombrement stérique (entre autres, le méthyle en C10 génère une interaction *syn*-pentane défavorable). Seule une protection en éther éthoxyéthylique (EE) **198** en milieu acide cette fois (acide *p*-tonuènesulfonique), dans le dichlorométhane à température ambiante, a fonctionné mais dans un rendement très faible de 14%.

Devant l'échec de cette approche des alkylations sur la cétone en C16, nous nous sommes alors tournés vers une oléfination en exométhylène, puis transformation en triol.

2.3 Oléfination en exométhylène – transformation en triol.

2.3.1 Via époxydation.

Pour ce faire, il fallait d'abord oléfiner la cétone **88** en exométhylène **89** (schéma 44). Dans les conditions de Tebbe⁷⁰, cette oléfination a été réussie à 76%, ce qui était nettement inférieur aux résultats obtenus dans les conditions de Wittig avec le bromure de méthyltriphenylphosphonium, dont l'ylure a été généré par déprotonation dans le tétrahydrofurane à 25°C à l'aide du bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (85-95%).

Les tentatives d'époxydation de l'exométhylène **89**, présentées au tableau 5 suivant, avec des oxydes de tungstène (Na_2WO_4 , H_2O_2 , pyridine⁷¹, entrée 1), des oxydes de titane ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, *t*-BuOOH, CH_2Cl_2 , conditions modifiées de Sharpless⁷², entrée 2) ou des peracides (*m*-CPBA, entrée 3, $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$, entrée 4), n'ont donné aucun résultat positif. Seul l'oxyde de vanadium (IV) ($\text{VO}(\text{acac})_2$ ⁶⁴, entrée 5), en présence du co-oxydant *t*-butylhydroperoxyde (*t*-BuOOH), a donné l'époxyde désiré **90**, mais de manière peu reproductible.

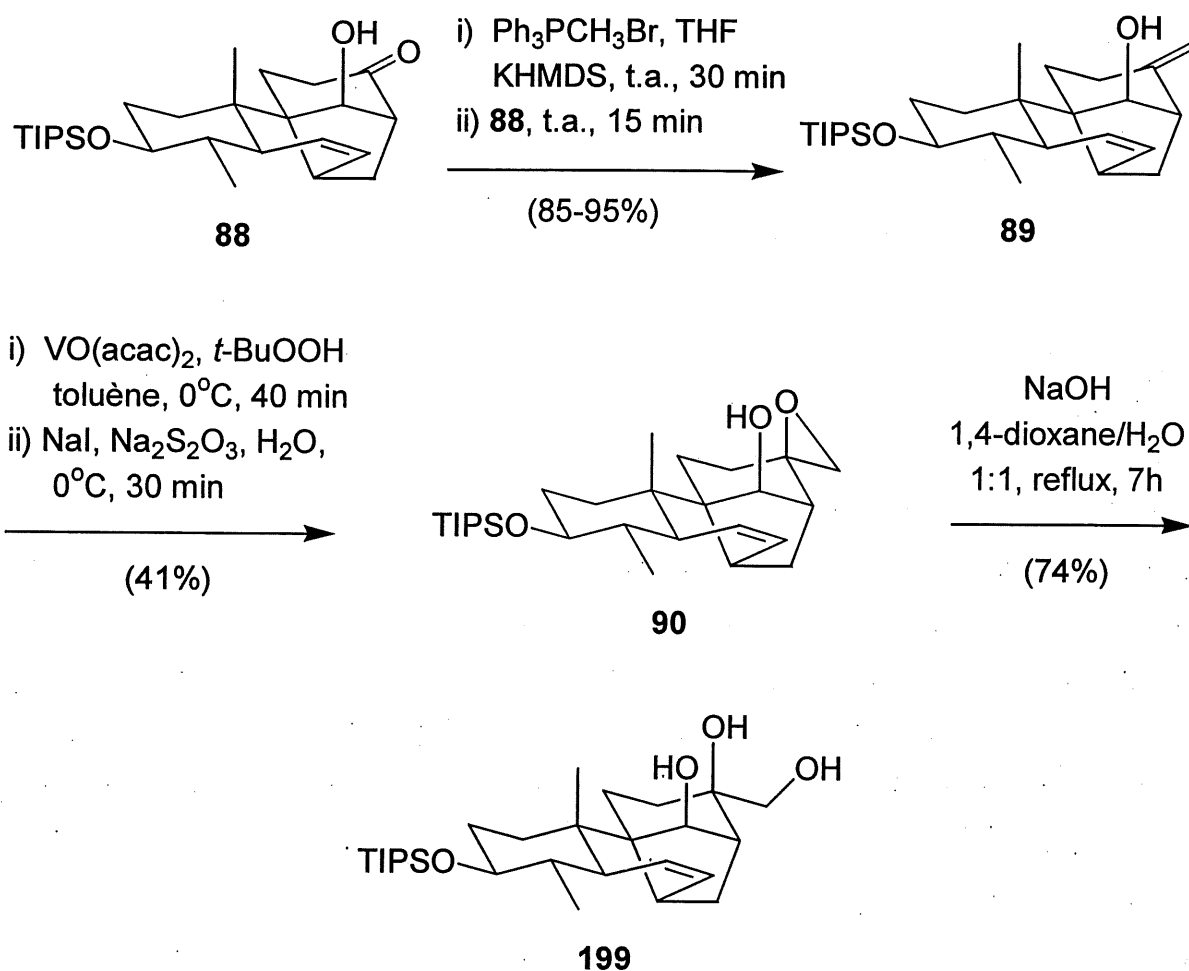


Schéma 44

Tableau 5. Essais d'époxydation de l'exométhylène **89** en époxyde **90**.

Entrée	Conditions de réaction	Résultat
1	Na ₂ WO ₄ , pyridine, H ₂ O ₂ , 60°C, 10 h	aucune réaction
2	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ , <i>t</i> -BuOOH, CH ₂ Cl ₂ , reflux, 1 h	début de dégradation
3	<i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1.5 h	début de dégradation
4	CF ₃ CO ₃ H, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 15 h	début de dégradation
5	VO(acac) ₂ , <i>t</i> -BuOOH, toluène, 0°C, 30 min	41%, peu reproductible

Des produits secondaires de suroxydation ou de réarrangement ont été observés si, respectivement, la réaction ne se complétait pas assez rapidement ou si le *tert*-butylhydroperoxyde n'était pas en excès assez large. Avec environ vingt équivalents de *tert*-butylhydroperoxyde, la réaction fonctionnait bien et rapidement, avant qu'il n'y ait de suroxydation ou de réarrangement, mais il fallait détruire l'excès de réactif qui causait la dégradation du produit lors du traitement de la réaction.

À cet effet, plusieurs réducteurs ont été testés (PPh_3 , Zn^0 , Cu^0 , Me_2S , NaBH_4), des lavages basiques ont été tentés (NaOH concentré) et des piégeages de l'oxydant avec des alcools allyliques moins encombrés (2-propén-1-ol, géraniol) ont été essayés, mais en vain. La destruction qui a le mieux fonctionné fut en traitant le peroxyde avec l'iodure de sodium, puis en réduisant l'iode formé en présence de thiosulfate de sodium. Par ce traitement de la réaction, le produit **90** désiré a quand même été isolé (41% de rendement). Pour ouvrir l'époxyde **90**, l'hydroxyde de sodium dans un mélange 1,4-dioxane/eau (1:1) a fourni le triol **199** dans un rendement de 74%, après 7 h à reflux.

2.3.2 Via iodocarbonatation.

La voie d'époxydation - ouverture d'époxyde étant plutôt difficile, en ce qui a trait aux rendements et à la reproductibilité des résultats, nous avons voulu explorer l'avenue des iodocarbonatations. Nous avons alors le choix de fabriquer le composé **201** en une seule étape (schéma 45), soit en obtenant un anion carbonate par bullage de dioxyde de carbone en présence de l'alcoolate du composé **89**, puis en cyclisant à l'aide de l'iode⁷³ (tableau 6, entrée 1). Nous pouvions aussi faire l'iodocarbonatation en deux temps, soit par la fabrication initiale d'un carbonate méthylique **200**, puis par iodocyclisation en **201**. Pour la méthode en une seule étape, nous avons obtenu 20% d'un produit dont nous n'avons pas réussi à élucider la structure sans ambiguïté.

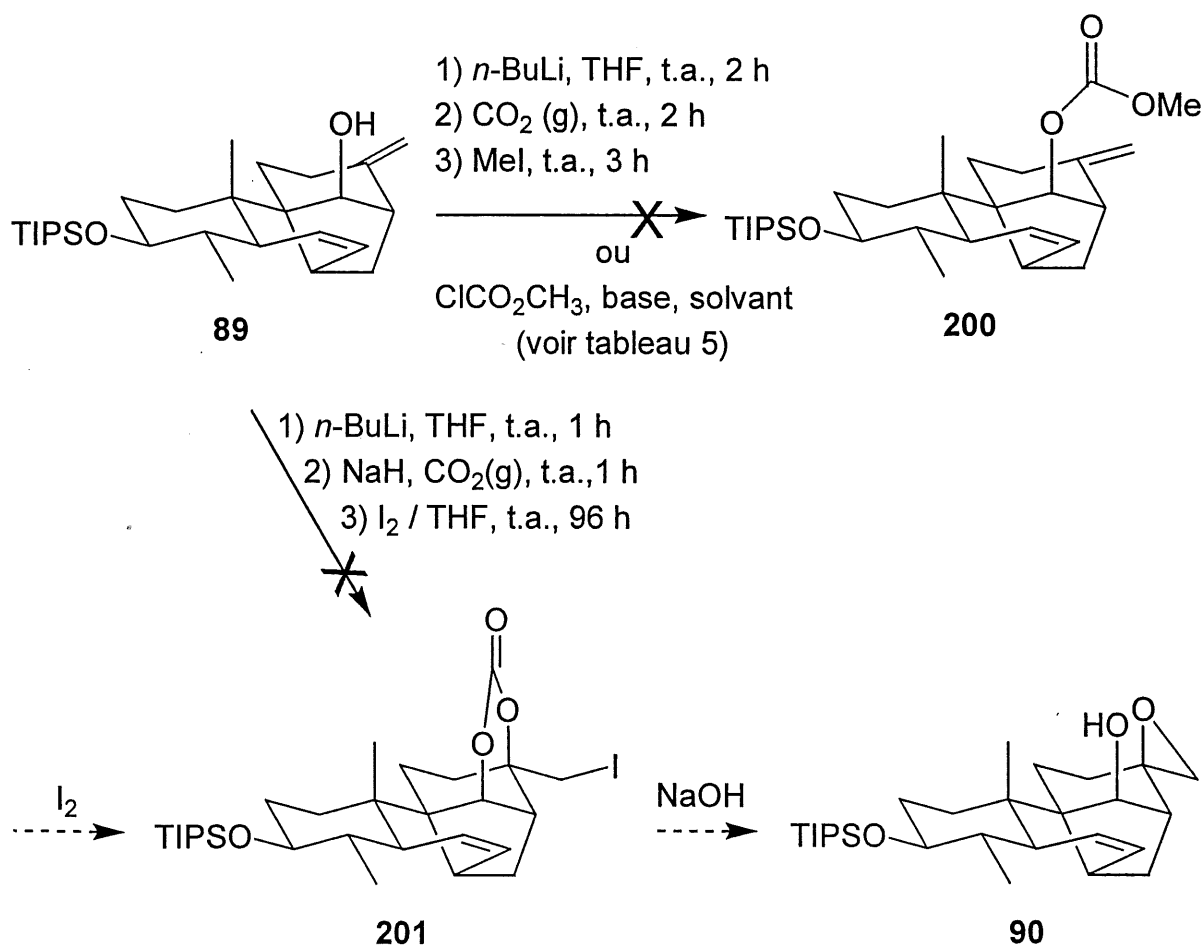


Schéma 45

Tableau 6. Essais de protection de l'alcool 89 en carbonate 200.

Entrée	Conditions de réaction	Résultat
1	<i>n</i> -BuLi, THF, t.a., 2h; puis CO ₂ (g); puis Mel, t.a., 3h	aucune réaction
2	<i>n</i> -BuLi, THF, t.a., 1 h; puis ClCO ₂ CH ₃ , reflux 1.5 h	aucune réaction
3	NaH, ClCO ₂ CH ₃ (sans solvant), t.a., 48 h	début de dégradation
4	Et ₃ N, ClCO ₂ CH ₃ , Et ₂ O, t.a., 15 h	aucune réaction

Quant à la méthode en deux étapes, toutes les tentatives pour fabriquer le carbonate méthylique **200** ont échoué (tableau 6, entrées 2, 3 et 4). Encore une fois, la protection de cet alcool a causé problème.

La voie des iodocarbonatations fut donc un insuccès. Il nous restait encore la voie qui semblait la plus rapide, soit par dihydroxylation sur l'exométhylène **89**.

2.3.3 Via dihydroxylation.

Pour effectuer la dihydroxylation sélective de l'exométhylène **89** (schéma 46) en présence de l'insaturation dans le cycle B, nous devons compter sur la différence d'encombrement stérique et/ou sur une induction d'attaque par la fonction hydroxyle.

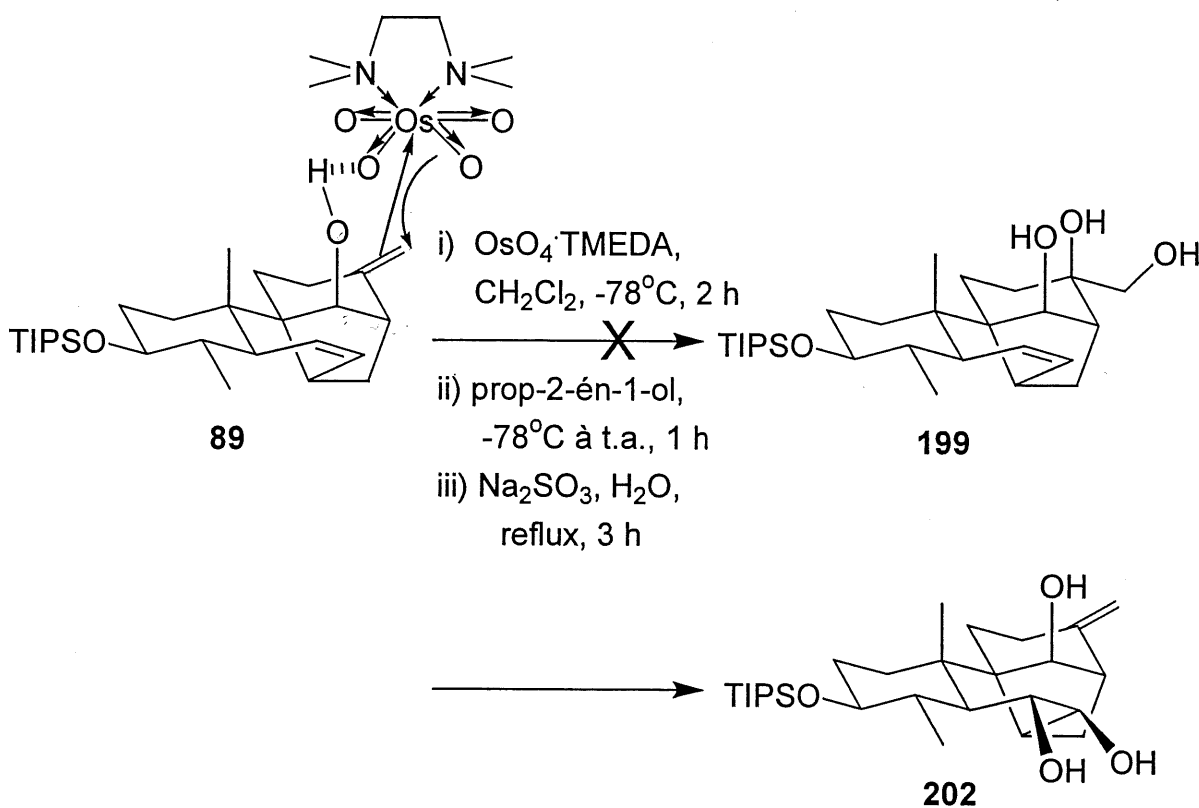


Schéma 46

En regardant dans la littérature, une seule méthode semblait convenable, en tenant compte des autres fonctions présentes, soit celle avec un complexe équimolaire de tétraoxyde d'osmium (VIII) et de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine dans le dichlorométhane à -78°C. Ce complexe, comparativement au tétraoxyde d'osmium (VIII) seul, a une densité électronique accentuée sur les oxygènes par donation des amines complexées, ce qui favorise les ponts hydrogène et guide les dihydroxylations du côté de l'alcool⁷⁴ (schéma 46). Le tétraoxyde d'osmium (VIII) seul est plutôt connu pour réagir sur la face opposée à une fonction hydroxyle libre⁷⁵. Cependant, sur le composé **89**, seule la double liaison endocyclique (d'après le spectre RMN ¹H du produit brut) a subi une dihydroxylation pour générer le triol **202**, fort probablement (non prouvé) sur la face α beaucoup moins encombrée.

Devant les échecs accumulés de la voie débutant par une oléfination en exométhylène **89**, et avec les informations que nous avons toutefois retirées sur la réactivité du tétracycle, nous avons voulu augmenter la réactivité de l'alcène exocyclique. Pour ce faire, nous avons décidé de fabriquer un éther d'énol au lieu d'un exométhylène. La section 2.4 suivante fera état des découvertes en employant cette nouvelle stratégie.

2.4 Oléfination en éther d'énol – transformation en dihydroxyaldéhyde.

L'éther d'énol méthylique **203** (schéma 47) a donc été fabriqué par oléfination de Wittig avec un rendement de 95% en utilisant le chlorure de méthoxyméthyl-triphénylphosphonium (fraîchement préparé, pour de meilleurs rendements⁷⁶), déprotoné à l'aide de bis(triéthylsilyl)amidure de potassium dans le tétrahydrofurane à -78°C. Pour transformer l'éther d'énol **203** en dihydroxyaldéhyde **204**, une dihydroxylation à l'aide d'un complexe équimolaire de tétraoxyde d'osmium (VIII) et de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine dans le dichlorométhane à -78°C⁷⁴ a été tentée, mais des problèmes survenus lors de l'isolation de ce qui pourrait être le diol **204** nous ont forcé à nous tourner plutôt vers une époxydation.

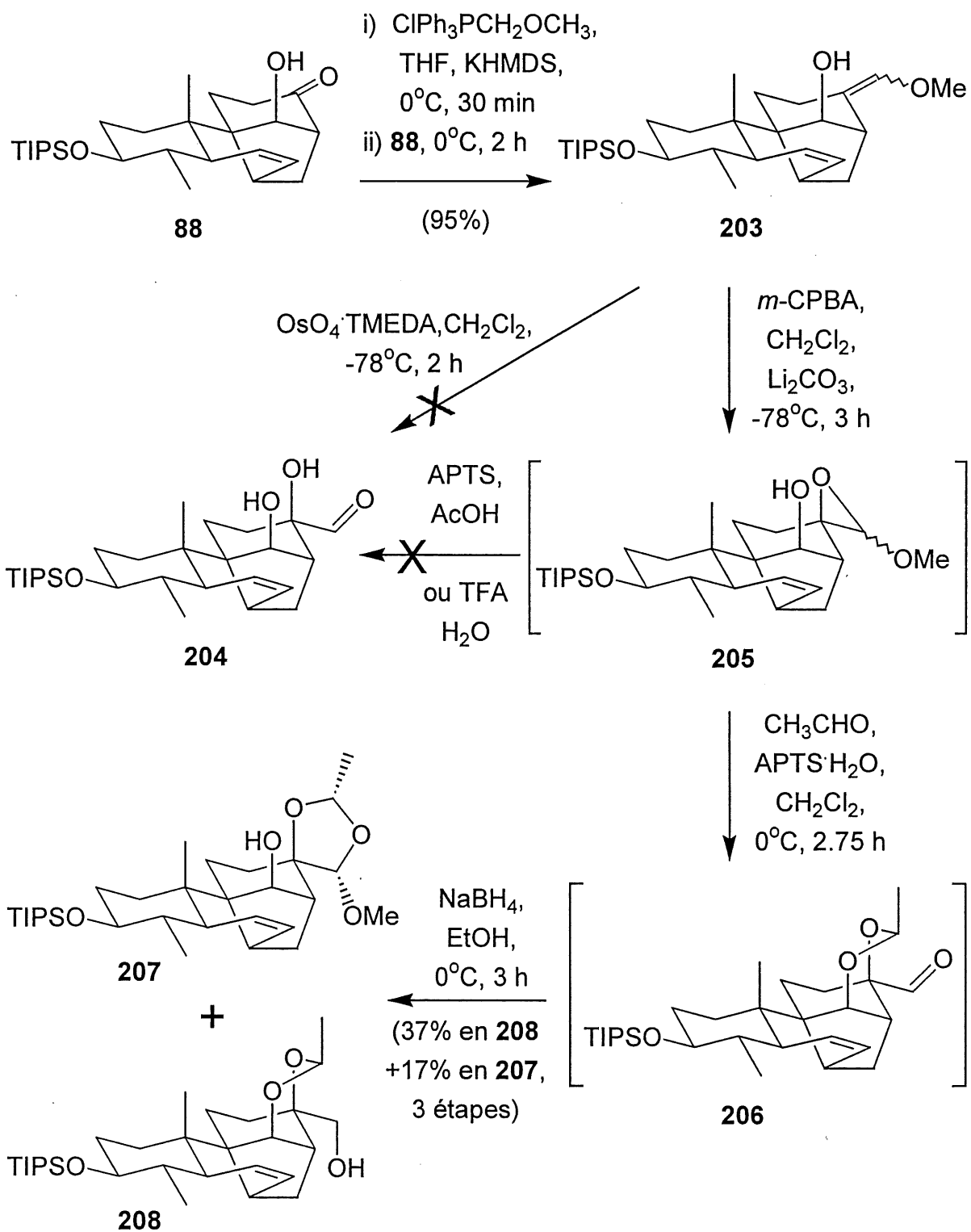


Schéma 47

L'acide *m*-chloroperbenzoïque, en présence de carbonate de lithium dans le dichlorométhane à -78°C, a généré l'époxyde **205** instable, que nous n'avons pas pu purifier. Les tentatives d'hydrolyse (acide *p*-toluènesulfonique, acide acétique ou acide trifluoroacétique, en présence d'eau) de cet acétal en dihydroxyaldéhyde **204** n'ont donné aucun résultat satisfaisant (composé instable). C'est en effectuant une transacétalisation à l'aide d'acétaldéhyde dans le dichlorométhane, en présence d'acide *p*-toluènesulfonique (APTS) à 0°C, suivie d'une réduction de l'aldéhyde **206** en alcool **208** (avec le borohydrure de sodium dans l'éthanol à 0°C) que nous avons pu introduire les fonctions voulues. Le composé **208** a été obtenu dans un rendement de 37% pour les trois transformations, avec 17% d'un produit secondaire, sur une échelle de 10 mg. En augmentant les quantités à 65 mg, le rendement en **208** a diminué à 17% et celui du produit secondaire a augmenté à 23%. Cette compétition entre la formation du produit attendu **208** et celle de ce produit secondaire **207** est expliquée au schéma 48.

Dans cette réaction de transacétalisation, l'APTS utilisé a servi à ouvrir l'acétal **205** en méthylcarboxonium **209** (schéma 48). Ce dernier pouvait, en présence d'eau (l'APTS existe sous forme monohydratée), s'hydrolyser en dihydroxyaldéhyde **204**, pour être ensuite piégé par l'acétaldéhyde, présent en grande quantité, et générer le composé attendu **206**. Cependant, à plus grande échelle, il serait juste de penser que moins d'eau soit présente dans le milieu réactionnel, dû à une quantité vraiment catalytique d'APTS monohydraté (sur plus petite échelle, l'ajout d'un cristal d'acide correspondait peut-être à une quantité équimolaire, ou plus). Ceci pourrait permettre au carboxonium **209** de survivre assez longtemps pour former l'hémiacétal **210**, qui cycliserait de manière intramoléculaire en produit secondaire **207** isolé. La structure de **207** a été déterminée par diffraction des rayons-X (figure 11) sur un cristal du diol **211**, généré par déprotection de l'éther triisopropylsilylé à l'aide de fluorure de tétra-*n*-butylammonium dans le tétrahydrofurane à température ambiante.

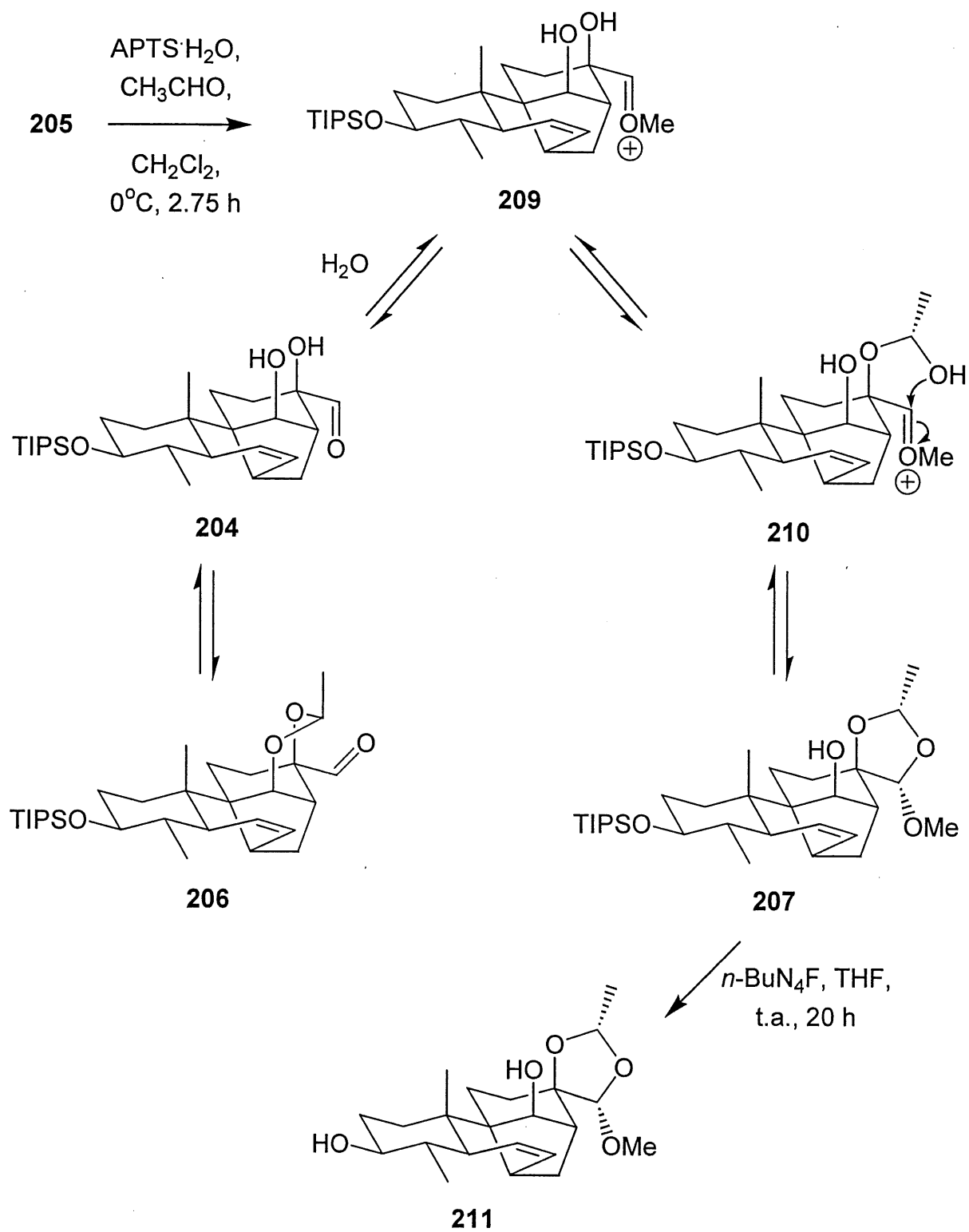


Schéma 48

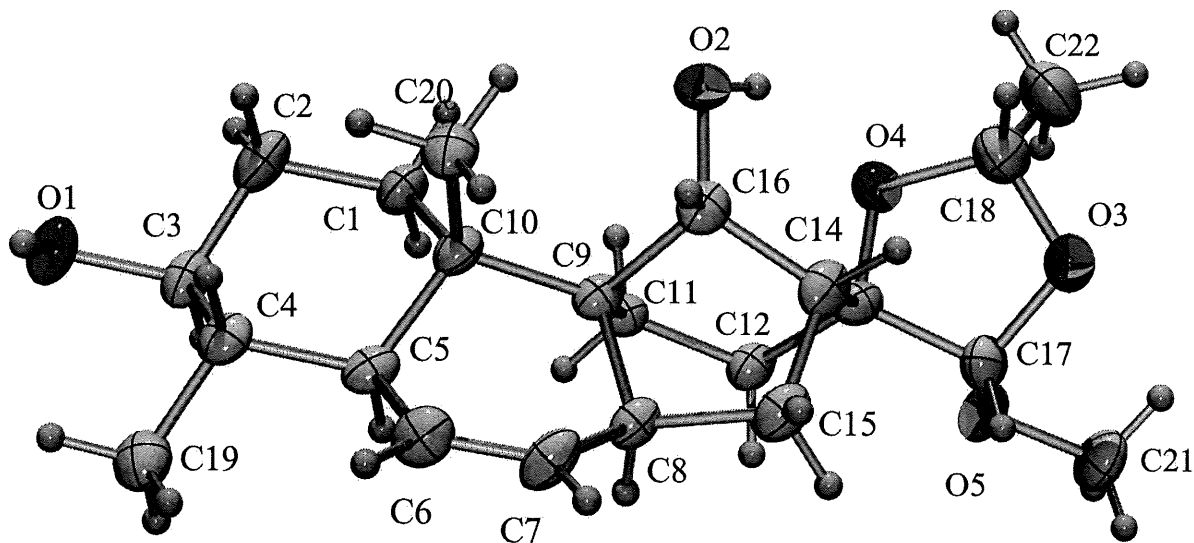


Figure 11. Structure rayons-X du diol **211**.

À ce moment, nous voyions que l'époxydation sur l'éther d'énol **203** était une voie à développer. Le rendement un peu faible de 37% en composé désiré **208**, pour trois étapes, nuisait cependant à la qualité de la transformation. Afin de résoudre le problème des proportions en **207/208** variant en fonction de l'échelle (quantité) sur laquelle nous effectuons la réaction, nous avons essayé d'ajouter de l'eau (5 équivalents) mais aucune différence significative n'a été notée. Ayant trouvé une transformation plus efficace entre temps, nous n'avons pas investi davantage de produit sur cette transacétalisation.

Cependant, avec la petite quantité de composé **208** qu'il nous restait, nous avons quelque peu exploré les étapes à venir dans la synthèse. En poursuivant avec l'éthylidène **208** (schéma 49), nous avons protégé l'alcool libre sous forme d'éther benzylique **212** (bromure de benzyle, hydruide de sodium, iodure de tétra-*n*-butylammonium, tétrahydrofurane/*N,N*-diméthylformamide = 1:1, température ambiante⁵⁴), puis clivé l'éther silylé **212** à l'aide de fluorure de tétra-*n*-

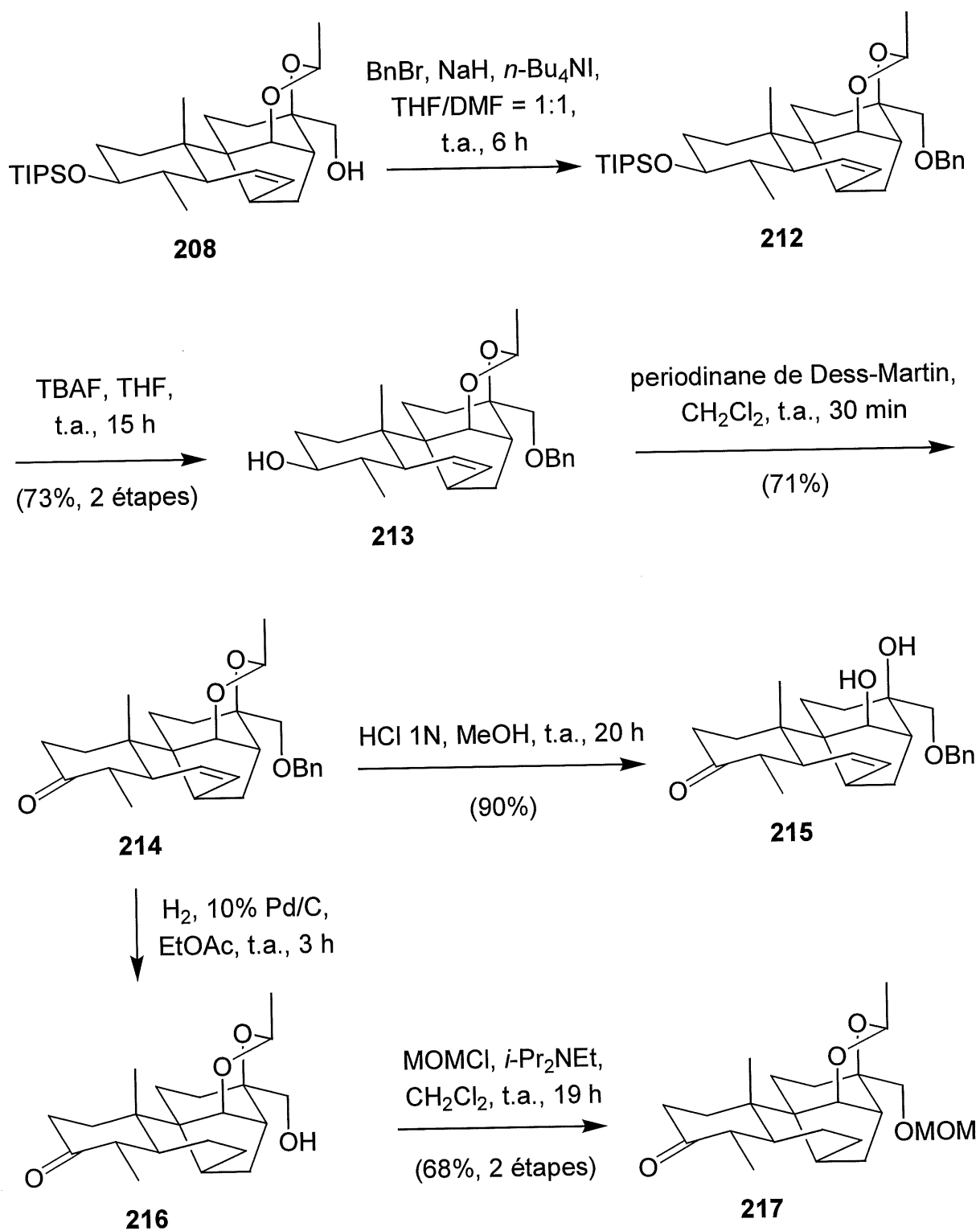


Schéma 49

butylammonium, dans le tétrahydrofurane à température ambiante (73% de rendement pour les deux étapes). L'oxydation de la fonction hydroxyle **213** (periodinane de Dess-Martin⁴⁴, dichlorométhane, 22°C) nous a fourni la cétone **214** à 71% de rendement.

Pour vérifier si la fonction éthylidène s'enlevait (avant d'être rendus trop loin dans la séquence), nous avons traité le composé **214** dans le méthanol en présence d'acide chlorhydrique 1N à température ambiante. Nous avons alors obtenu très proprement (sur couche mince) le diol **215** à 90% de rendement. Afin d'avoir plus de latitude quant au choix de réactions pour fonctionnaliser le cycle A (section 2.4 ci-après), nous avons effectué l'hydrogénolyse de l'éther benzylique **214** (et réduit l'alcène endocyclique) dans l'acétate d'éthyle à 22°C avec du palladium adsorbé sur charbon comme catalyseur. L'alcool **216** obtenu a par la suite été protégé sous forme d'éther méthoxyméthyle **217** à l'aide de chlorométhoxyméthane, de *N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante. Un rendement de 68% en **217** a été obtenu pour ces deux dernières étapes. C'est ici que nous avons arrêté les investigations avec la séquence comportant une fonction éthylidène comme groupement protecteur du diol (cycle D).

Si nous revenons à la transformation de l'époxyde **205**, au lieu de le transacétaliser en éthylidène **206** avec l'acétaldéhyde en milieu acide (tel que vu au schéma 47), nous avons tout simplement tenté d'ouvrir l'époxyde. Sachant que l'hydrolyse ne fonctionnait pas (**205** à **204**, schéma 47), nous avons étudié d'autres conditions. La réaction qui nous a donné les meilleurs résultats est le traitement de l'époxyde **205** en milieu méthanolique acide (acide *p*-toluènesulfonique) à température ambiante (schéma 50). Au cours de cette réaction, nous avons ouvert l'acétal **205** en diméthylacétal et déprotégé l'éther triisopropylsilylé avec un rendement variant entre 70 et 85% en triol **219**, en plus d'obtenir 5 à 15% de composé **218** pour lequel la fonction éther silylé n'a pas été clivée. Ce dernier peut toutefois être transformé à

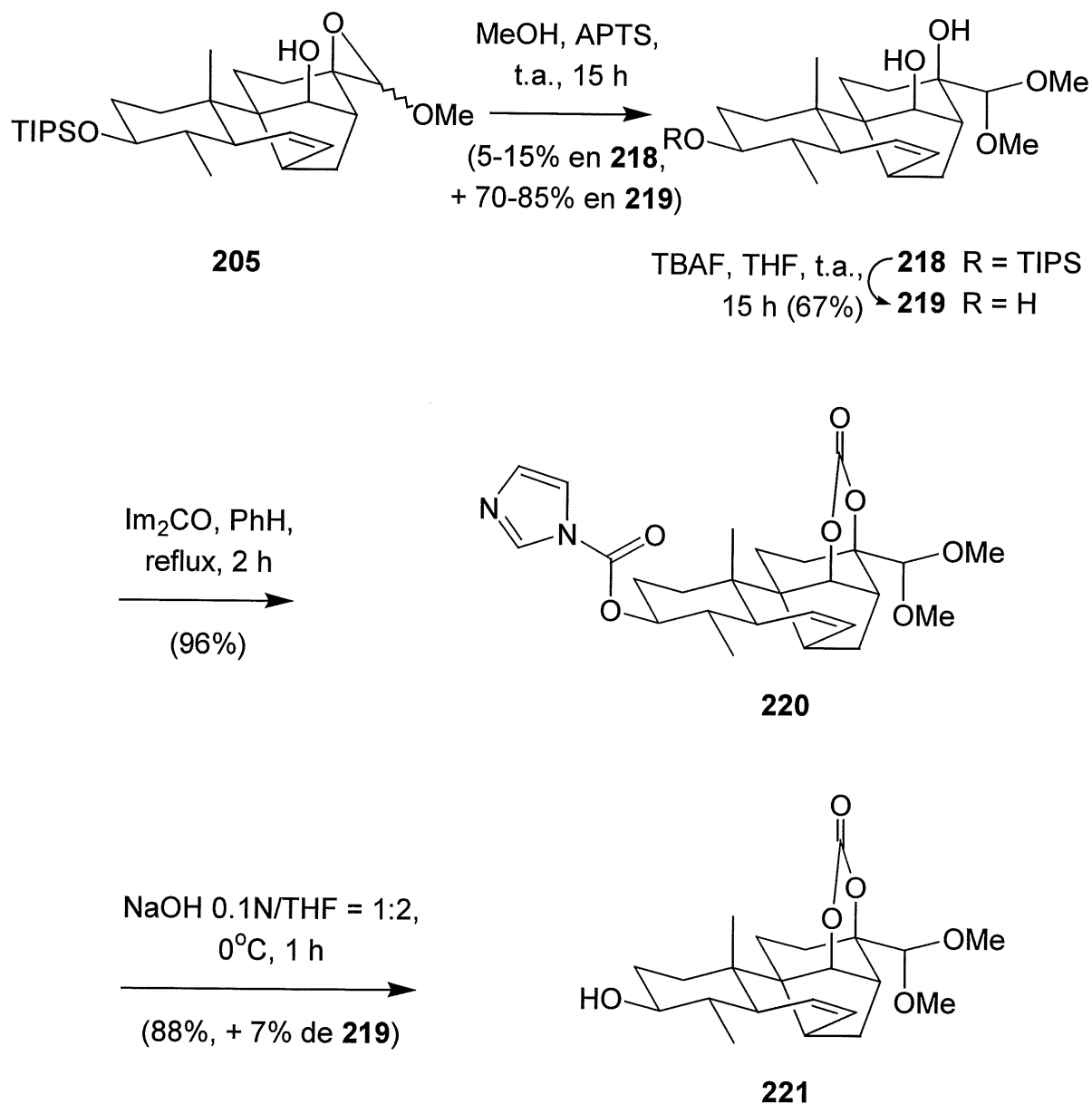


Schéma 50

67% de rendement en triol **219** par traitement aux ions fluorures (fluorure de tétra-*n*-butylammonium, tétrahydrofurane, température ambiante).

Le composé **219** a par la suite été protégé en carbonate cyclique au niveau du diol diaxial du cycle D, et en carbamate pour l'alcool du cycle A, en utilisant le carbonyle

diimidazole dans le benzène à reflux (96%). Puis, nous avons libéré la fonction hydroxyle en C4 par traitement du composé **220** avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium dans le tétrahydrofurane à 0°C. L'alcool **221** a été obtenu dans un rendement de 88%, en plus d'environ 7% de triol **219**. Ici, la réaction doit être minutieusement suivie pour limiter la déprotection du carbonate, même en utilisant une quantité limitée (1.7 équivalents) d'hydroxyde de sodium.

Nous avons donc en main une séquence efficace pour la fonctionnalisation du cycle D de l'aphidicoline. Avec l'alcool **221**, nous pouvons alors élaborer les transformations au niveau du cycle A, ce que nous verrons dans le prochain chapitre.

CHAPITRE 3

FONCTIONNALISATION DU CYCLE A DU SQUELETTE ET FIN DE LA SYNTHÈSE DE LA (11*R*)-(-)-8-ÉPI-11-HYDROXY-APHIDICOLINE.

3.1 Introduction.

En ce qui a trait à l'élaboration du cycle A du squelette de l'aphidicoline, nous avons pour but d'utiliser la fonction alcool en position 3 du pentacycle **221** (schéma 51) pour introduire un hydroxyméthyle en position 4- α (**222**).

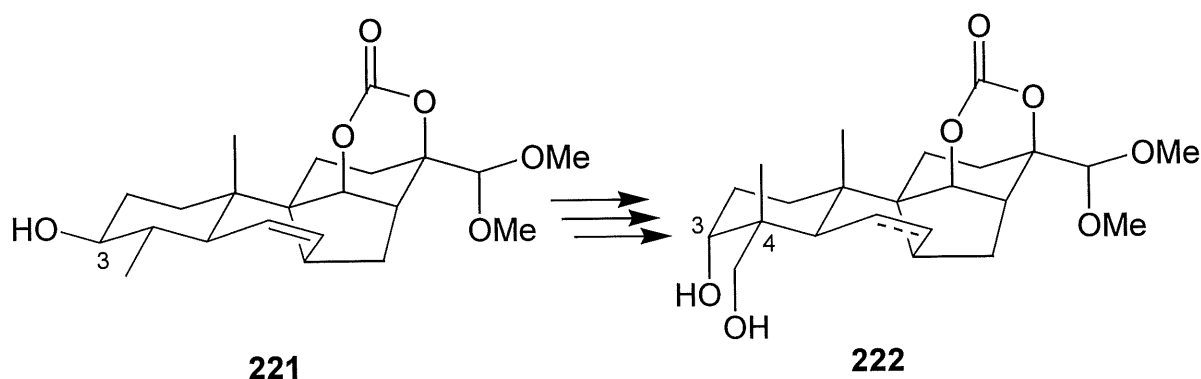


Schéma 51

À ces fins, nous avons fabriqué un modèle décalonique dont la synthèse est présentée au schéma 52. Nous avons débuté par une annélation de Robinson entre la but-3-én-2-one (**223**) et la 2-méthylcyclohexanone (**224**, acide sulfurique, reflux⁷⁷) pour fournir la décalénone **225** dans un rendement plutôt faible de 36%.

Le mélange racémique de **225** a ensuite été soumis aux conditions de réduction de Birch (lithium, ammoniac liquide, tétrahydrofurane, -78°C) et l'énolate généré a été piégé à l'aide d'iodométhane⁷⁸ pour donner le composé **226** (51%). Ce dernier mimait bien le cycle A du pentacycle **221** que nous avons fabriqué.

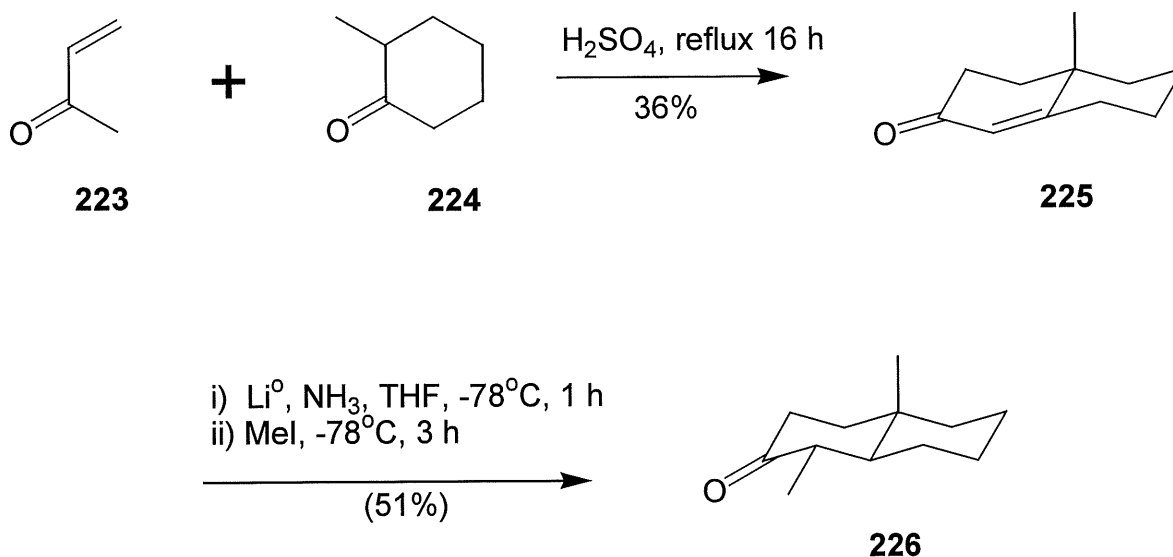


Schéma 52

Dans le présent chapitre, nous examinerons la manière dont nous avons initialement introduit la fonction hydroxyméthyle sur le modèle, puis l'application de cette méthode sur le pentacycle lui-même. Devant l'échec d'une première tentative, nous reviendrons, dans un deuxième temps, sur le modèle pour développer une seconde approche. Cette approche sera par la suite appliquée au pentacycle. Enfin, nous verrons comment nous avons terminé la synthèse de la (11*R*)-(-)-8-épi-11-hydroxy-aphidicoline.

3.2 Première étude modèle sur la décalone.

Afin d'introduire la fonction hydroxyméthyle en position 4- α , nous devons trouver un moyen de former un énolate thermodynamique, pour ensuite espérer le piéger par alkylation sur la formaldéhyde ou un équivalent. Ce piégeage de l'énolate thermodynamique nous limitait quant au choix des conditions pour le générer. Ainsi, les mélanges alcoolate/alcool correspondant (e.g. *t*-butoxyde de potassium dans le *t*-butanol) étaient à éviter, car l'électrophile ajouté aurait été détruit par le réactif (et probablement le solvant) au lieu de réagir sur l'énolate. Les autres conditions

basiques pour former l'énolate thermodynamique ont donné des résultats peu satisfaisants. Nous avons alors voulu additionner l'énolate sur la formaldéhyde en deux temps, soit en fabriquant d'abord un éther ou un ester d'énol thermodynamique, puis en régénérant l'énolate par addition de méthyllithium (entre autres) pour ensuite le mettre en présence de formaldéhyde. Ces conditions nous assureraient de l'authenticité de l'énolate quant à sa régiochimie ($\Delta^{3,4}$ par rapport à $\Delta^{2,3}$) car aucun équilibre entre le thermodynamique et le cinétique ne serait possible avant addition de formaldéhyde.

Ce fut donc en milieu acide (acide perchlorique), en présence d'anhydride acétique dans le tétrachlorure de carbone à reflux⁷⁹ que nous avons réussi à obtenir le meilleur rapport thermodynamique/cinétique dans le produit formé, soit 5:1 respectivement pour les acétates d'énol **227** et **228** (92%, schéma 53). Nous avons ensuite régénéré l'énolate par traitement du mélange inséparable de **227** et **228** au méthyllithium (tétrahydrofurane, -20°C), puis piégé ces énoles avec la formaldéhyde, obtenue par dépolymérisation à 150°C de la paraformaldéhyde préséchée, entraînée par un courant d'azote et bullée dans la solution d'énolates^{10,11,13,14,19} (à -78°C). Un rendement de 58% en β -hydroxycétone **229** a été obtenu. À ce niveau-ci, nous ne connaissions pas encore la stéréochimie relative à la position C4, mais en nous basant sur des travaux précédents rapportés dans la littérature pour des systèmes semblables, nous nous attendions à une addition *anti* par rapport au méthyle en C10, ce dernier bloquant une approche par la face β de la formaldéhyde. La preuve de stéréochimie a cependant été faite plus loin.

La cétone **229** a ensuite été réduite en présence de L-sélectride® (tri-sec-butylborohydrure de lithium) dans le tétrahydrofurane à -78°C^{11-15,19} en diol **230** (87% de rendement). Afin de prouver les stéréochimies relatives des centres chiraux sur la molécule, nous avons protégé le diol **230** sous forme d'acétonide **231** (2,2-diméthoxypropane, acide p-toluènesulfonique, dichlorométhane, température ambiante) à 83%. L'oxygène O* du composé **231** a été assigné en position axiale

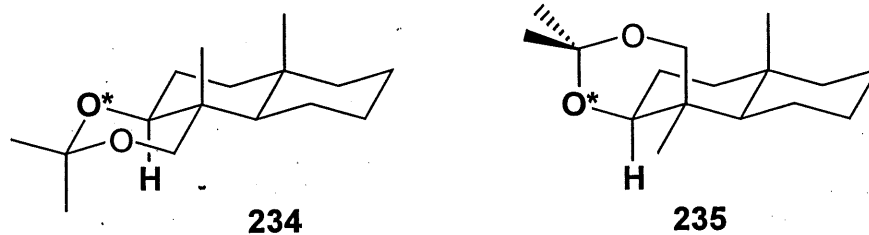
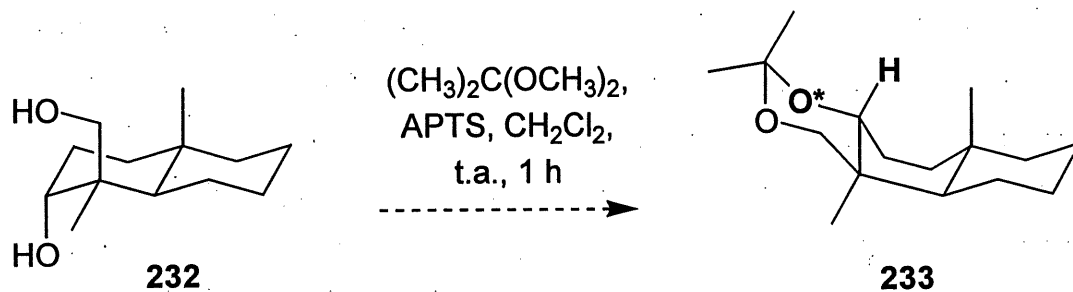
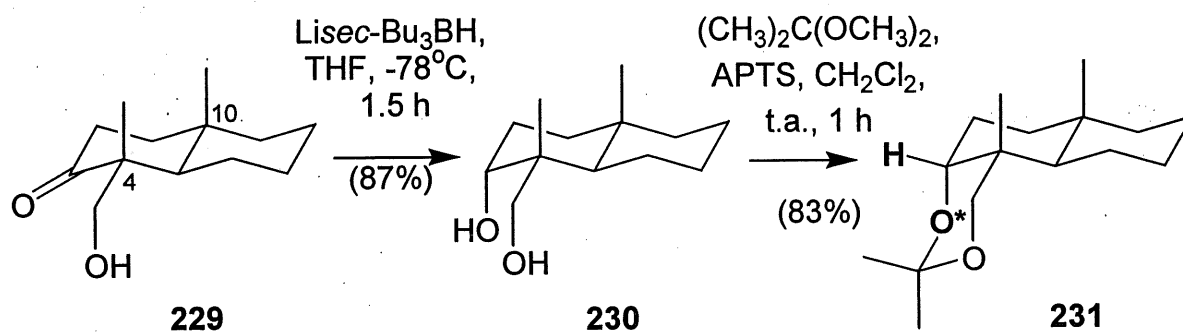
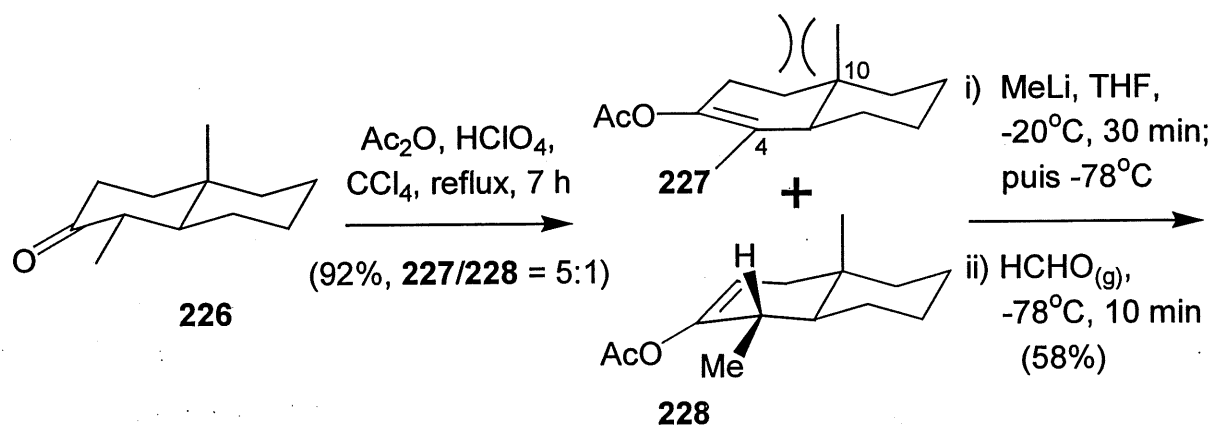


Schéma 53

d'après la multiplicité du proton **H** qui sort en triplet en RMN proton ($\delta = 3.67$, $J = 3.0$ Hz). Étant donné que cet alcool oxygène est axial, l'hydroxyméthyle entré à la réaction précédente ne peut être qu'en position équatoriale pour expliquer la multiplicité et la constante de couplage de **H**. S'il en avait été autrement (par exemple **232**, **O*** axial et CH_2OH axial), une structure du type **233** aurait été obtenu après protection du diol. Le proton **H** de **233** sortirait maintenant en doublet de doublet ($J = 10$ et 5 Hz^{80}). Enfin, si **O*** avait été en position équatoriale (**234** ou **235**), le proton **H** aurait aussi apparu en doublet de doublet ($J = 13$ et 7 Hz^{80}), ce qui ne coïnciderait pas plus avec le spectre RMN proton observé.

Maintenant que nous avons mis au point une séquence pour fonctionnaliser adéquatement le cycle A de l'aphidicoline, nous nous sommes reportés au pentacycle pour en vérifier l'application.

3.3 Application des acétates d'énol au pentacycle.

Nous avons d'abord oxydé l'alcool **221** (periodinane de Dess-Martin, dichlorométhane, température ambiante⁴⁴) en cétone **236**, pour ensuite tenter de former l'acétate d'énol **237** (schéma 54) tel que nous l'avions fait sur le modèle, mais une dégradation totale du pentacycle **236** nous a forcé à abandonner très vite cette voie. En milieu basique, nous n'avons guère eu de meilleurs résultats: toutes les tentatives pour générer un éther d'énol silylé **238** ($\text{SiR}_3 = \text{TMS}$, TBDMS) en $\Delta^{3,4}$ ont été infructueuses. Même des conditions connues pour générer l'énolate thermodynamique⁸¹ de cétones asymétriques (entre autres, la *N,N*-diisopropylamine en présence de bromure de méthylmagnésium, pour générer l'amidure de magnésium, est supposée donner des sélectivités supérieures à 9:1 en faveur de l'énolate thermodynamique sur des cétones modèles, avec de bons rendements^{81d,e}) ont échoué (énolisation de $\Delta^{2,3}$ majoritaire). Afin d'obtenir des éléments de compréhension sur cette difficulté à énoliser en $\Delta^{3,4}$, nous avons fait la minimisation (par calculs AM1²⁹) des structures **238** et **239** présentées à la figure 12.

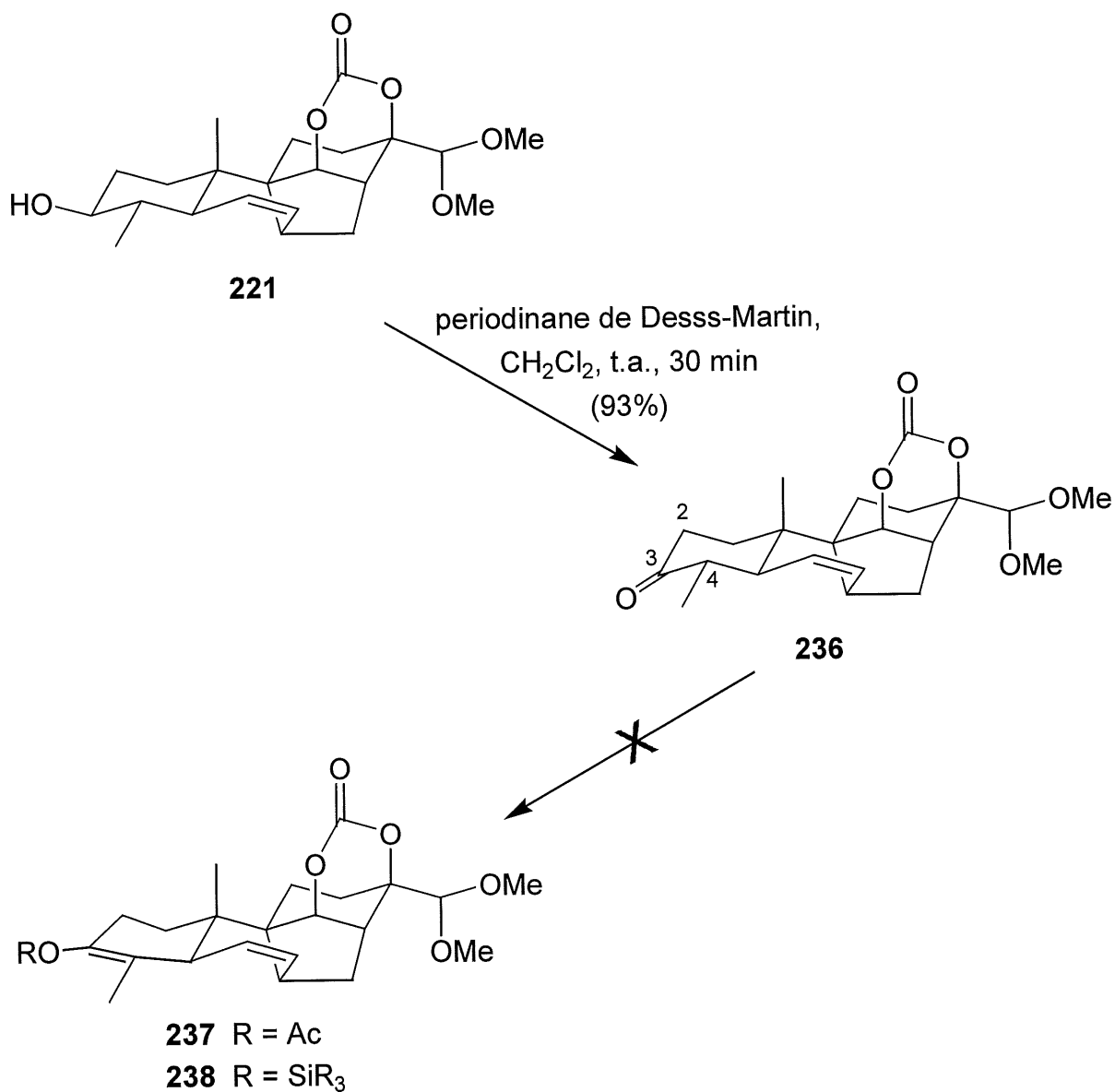
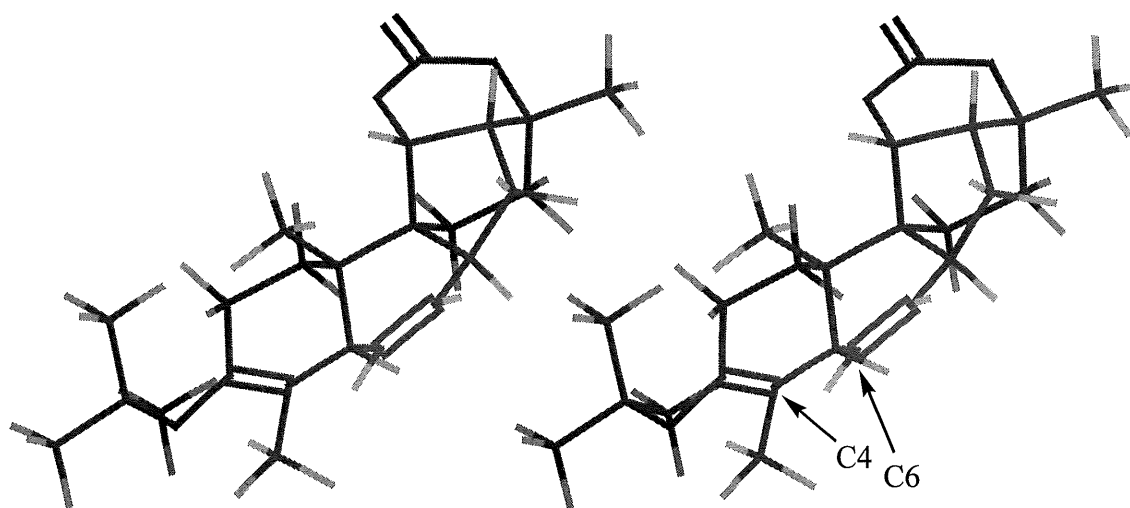
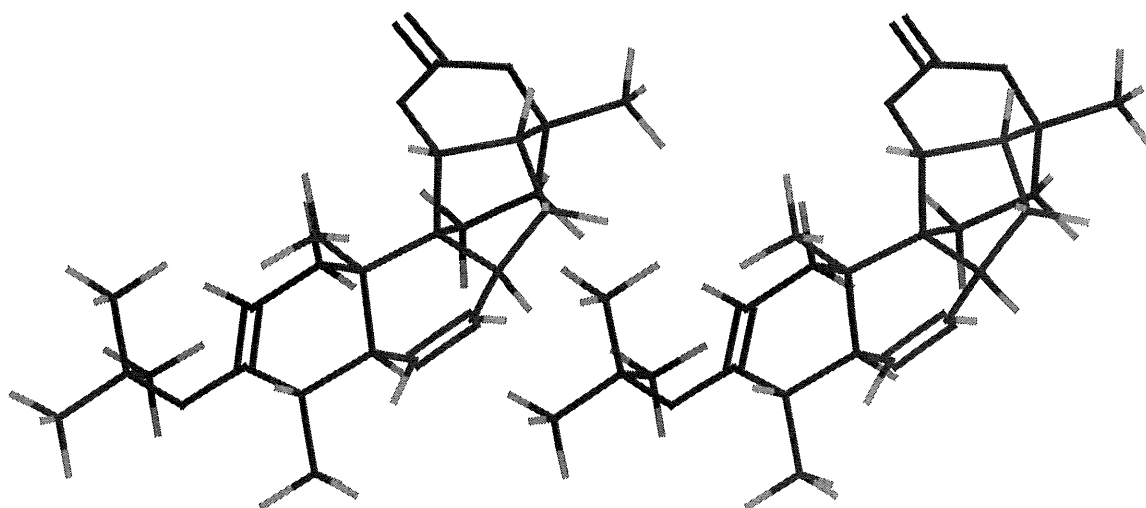


Schéma 54

Le diméthylacétal du cycle D, étant trop loin pour interférer avec le cycle A, a été remplacé par un méthyle, et le triméthylsilyle a été approximé en le remplaçant par un *t*-butyle. Ces résultats nous indiquent que l'énolate thermodynamique et cinétique serait celui formé en position $\Delta^{2,3}$ (**239**). Une interaction stérique défavorable entre le méthyle en C4 et le proton en C6 de l'énolate en $\Delta^{3,4}$ (**238**) pourrait, d'après les



238 45.09 Kcal/mol



239 44.62 Kcal/mol

Figure 12. Vues stéréoscopiques et énergies relatives des structures minimisées (AM1²⁹) pour les éther d'énol **238** et **239** ($\text{SiR}_3 = t\text{-Bu}$ et $\text{CH}(\text{OMe})_2 = \text{CH}_3$).

structures minimisées, fournir un argument pour la préférence de l'énolate en $\Delta^{2,3}$ (**239**). Cependant, la faible différence d'énergie entre les deux éthers d'énol (0.47 Kcal/mole, correspondant à **238/239** = 45:55) n'explique cependant pas la sélectivité observée expérimentalement en faveur de l'éther d'énol **239**, mais dénote quand même une tendance.

Nous avons donc dû revenir au modèle décalonique pour tenter de trouver une séquence compatible avec les fonctions présentes sur le pentacycle. Nous avons toutefois utilisé une information importante tirée des essais ratés d'énolisation que nous croyions thermodynamique, soit que l'énolisation en $\Delta^{2,3}$ s'effectue de manière hautement sélective. Nous avons donc pensé nous servir de ce facteur pour d'abord bloquer la position 2, afin d'énoliser à la seule position possible par après, soit en 4.

3.4 Deuxième étude modèle sur la décalone.

Cette deuxième étude modèle consistait à introduire une insaturation entre les positions 1 et 2 du squelette décalonique. Pour ce faire, nous avons déprotoné la cétone **226** (schéma 55) à l'aide de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs) dans le tétrahydrofurane à -78°C, puis piégé l'énolate avec le chlorotriméthylsilane pour fournir un intermédiaire éther d'énol silylé **240** plutôt instable. Cet éther d'énol a immédiatement été traité en présence d'acétate de palladium (II) et de benzoquinone dans l'acétonitrile⁸², ce qui a résulté en l'oxydation de l'éther d'énol pour générer l'énone **241** dans un rendement combiné de 70% pour ces deux étapes.

Nous avons aussi tenté de passer directement de la cétone **226** à l'énone **241** par exposition au 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone⁸³ (DDQ), mais un mélange inséparable d'énone **241** et de diénone **242** (d'après le RMN proton du produit brut) a été obtenu dans un faible rendement. Toutes tentatives d'arrêter l'oxydation après l'insertion d'une seule oléfine ont échoué. Nous avons alors poursuivi avec l'énone

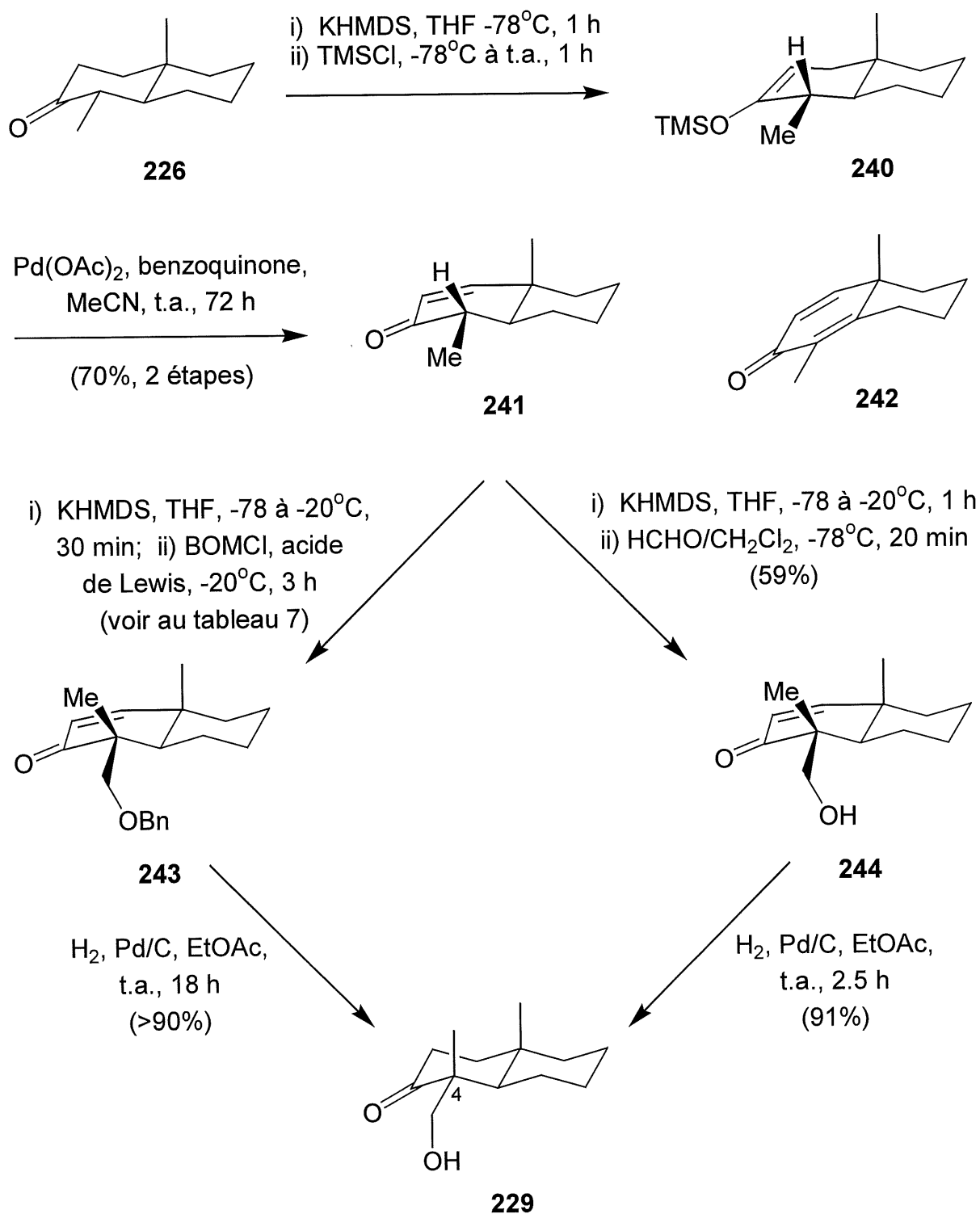


Schéma 55

241 sur laquelle nous avons entré deux électrophiles qui seraient compatibles avec le reste de la séquence sur le pentacycle. Le premier est la formaldéhyde pour donner carrément le 4- α -hydroxyméthyle **244** (KHMDs, formaldéhyde, tétrahydrofurane et dichlorométhane, -78°C, 59%). À cause de ce rendement un peu faible, nous nous sommes aussi tournés vers le benzyloxychlorométhane (BOMCl) comme deuxième électrophile. Ce dernier n'était cependant pas assez bon électrophile pour piéger l'énolate de l'énone **241** "sans aide", nous avons donc dû avoir recours à des acides de Lewis pour activer le BOMCl. Le tableau 7 suivant résume les différents essais.

Tableau 7. Essais d'activation du benzyloxychlorométhane avec différents acides de Lewis pour l'alkylation^a sur l'énolate de l'énone **241**.

Entrée	Acide de Lewis	Résultat
1	SnCl ₄	41% en 243 , incomplet
2	TiCl ₄ ⁸⁴	Incomplet + dégradation
3	ZnCl ₂ ⁸⁴	comparable à Et ₂ AlCl (entrée 4) sur CCM
4	Et ₂ AlCl	43% en 243 , incomplet

^a procédure: i- **241**, KHMDs, THF, -78 à -20°C, 30 min; ii- BOMCl, acide de Lewis, -20°C, 2.5 à 3 h.

Outre le chlorure de titane (IV)⁸⁴ (entrée 2), les autres acides de Lewis⁸⁴ utilisés ont donné des résultats semblables (41 - 43%) en produit alkylé **243**. Nous avons préféré le chlorure de diéthylaluminium simplement pour sa facilité de manipulation et pour sa qualité comme produit commercial (c'est l'acide de Lewis qui risquait le moins d'être contaminé par l'acide chlorhydrique). Cependant, les rendements d'alkylation se sont avérés inférieurs à ceux de l'addition sur la formaldéhyde.

Nous avons ensuite converti les énonés **243** et **244** en hydroxycétone **229** par hydrogénation dans l'acétate d'éthyle à température et pression ambiantes, en présence d'une quantité catalytique de palladium (0) adsorbé sur charbon. Un

rendement supérieur à 90% a été obtenu pour l'hydrogénolyse de l'éther benzylique et réduction de la fonction énone **243**, alors que le composé **244** a été transformé dans un rendement similaire (91%). Pour les transformations subséquentes de l'hydroxycétone **229** et la preuve de stéréochimie relative de la position 4, nous avons repris la séquence décrite au schéma 53 (section 3.2). Avec cette nouvelle méthode n'utilisant pas de conditions acides pour l'introduction de l'hydroxyméthyle en C4, nous sommes retournés au système pentacyclique qui nous intéressait.

3.5 Application des éthers d'énol sur le pentacycle.

La première étape, soit la transformation de la cétone **236** en éther d'énol **245** (schéma 56), s'est passée comme prévu: l'intermédiaire éther d'énol silylé n'a pas été purifié et a été traité dans les conditions d'oxydation avec l'acétate de palladium (II)⁸². C'est pour cette deuxième étape que les choses se sont gâtées. Un faible rendement de 37% en énone **246** a été obtenu. Plusieurs produits secondaires se sont formés, et le majoritaire d'entre eux, quoique sa structure n'ait pas été assignée, a subi une modification au niveau du cycle B. Il semblait que l'alcène ne résistait pas aux conditions d'oxydation. Nous avons alors dû réduire cet alcène **236** (hydrogène, palladium sur charbon, acétate d'éthyle, température ambiante, rendement quantitatif) en composé **247** avant de former l'énone désirée dans le cycle A. Le fait de nous débarrasser de l'oléfine venait annuler nos chances de synthétiser la (+)-aphidicoline (nous avons besoin de cette insaturation ou d'un dérivé de cette fonction pour épimériser en position 8). Cependant, comme nous le verrons dans le chapitre suivant (chapitre 4, section 4.1), il nous reste quand même des options intéressantes.

Avec le produit réduit **247**, nous avons repris la séquence de formation de l'éther d'énol (**248**) mais en utilisant le diisopropylamidure de lithium (LDA) cette fois-ci, au lieu du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS), ce qui donne une réaction

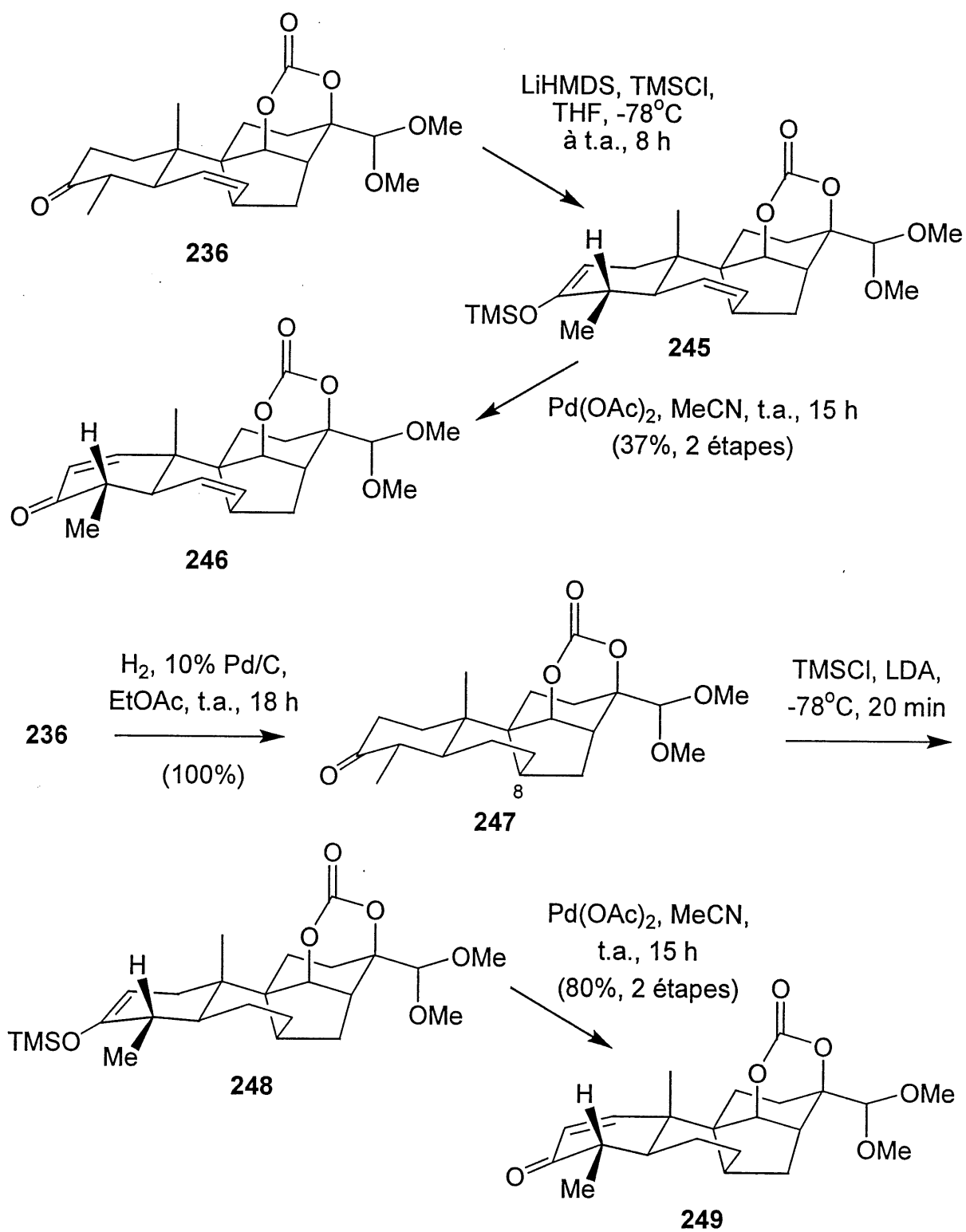


Schéma 56

beaucoup plus rapide et à plus basse température (-78°C, 10 minutes avec LDA, au lieu de 22°C, 15 h avec LiHMDS). Ce changement de base a pour effet d'augmenter les rendements en énone **249** après l'oxydation subséquente de l'éther d'énol silylé⁸² (80% pour les deux étapes).

Avant de continuer l'élaboration du cycle A, nous avons fait un travail rapide d'exploration pour nous assurer que nous pourrions cliver les fonctions carbonate et diméthylacétal du cycle D. Ainsi, en traitant le composé **249** (schéma 57) en milieu acide (acide *p*-toluènesulfonique, acide trifluoroacétique ou acide chlorhydrique), il nous a été impossible d'hydrolyser le diméthylacétal en aldéhyde **250** (aucune réaction). Par contre, lorsque **249** a été traité en présence d'hydroxyde de sodium dans le tétrahydrofurane à température ambiante, nous avons facilement déprotégé le diol par hydrolyse du carbonate. Pour ce qui est du clivage du diméthylacétal **251** en aldéhyde **252**, l'acide *p*-toluènesulfonique dans un mélange de tétrahydrofurane et d'eau (1:1) ou l'acide trifluoroacétique aqueux dans le dichlorométhane n'ont donné aucun résultat. Seul l'acide chlorhydrique dans un mélange de tétrahydrofurane et d'eau (1:1) est venu à bout de générer l'aldéhyde **252** de façon propre (par chromatographie sur couche mince).

Si nous revenons maintenant à la fonctionnalisation du cycle A, nous étions rendus à émoliser l'énone **249** (schéma 58) et piéger l'énolate formé à l'aide du chlorotriméthylsilane. Ici, en utilisant la base que nous prenions pour l'étude modèle (LiHMDS) ou ses équivalents (KHMDS ou NaHMDS), aucune émolisation ne se produisait. Même en traitant l'énone **249** dans des conditions connues pour former des éthers d'énol silylés sur des cétones encombrées (chlorotriméthylsilane, triéthylamine dans le *N,N*-diméthylformamide à 100°C^{81c} ou dans le tétrahydrofurane à reflux, ou encore chlorotriméthylsilane, triéthylborane, hydrure de potassium à température ambiante⁸⁵), aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu. Seul le diisopropylamidure de lithium s'est avéré assez basique pour déprotomer efficacement la cétone **249**, et l'éther d'énol **253** a été généré à 79% de rendement

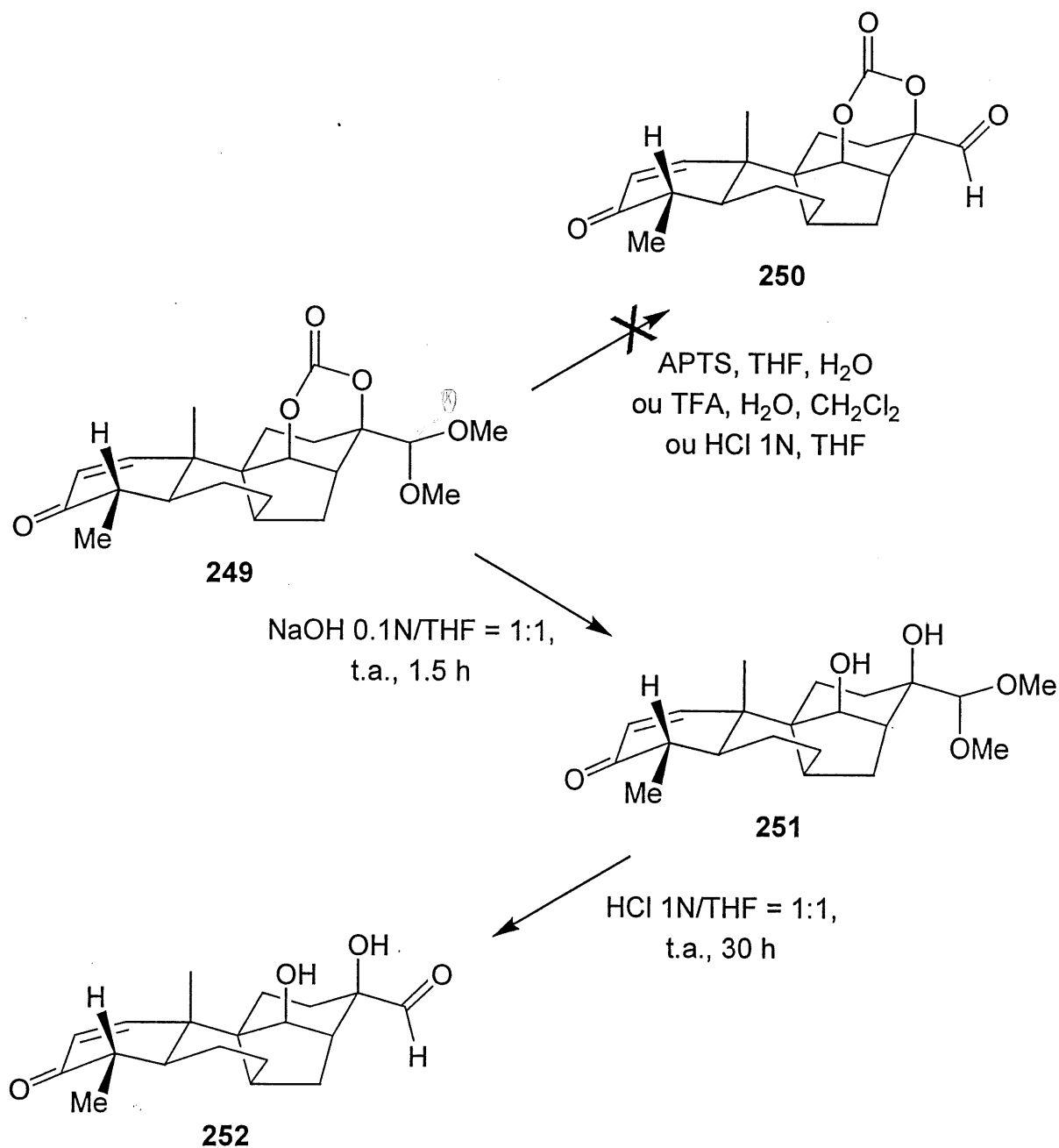


Schéma 57

(par traitement au chlorotriméthylsilane dans le tétrahydrofurane à -78°C). Les tentatives ultérieures d'entrer une fonction benzyloxyméthyle en position 4 sur le composé **253** ont toutes échouées, que ce soit en utilisant un acide de Lewis

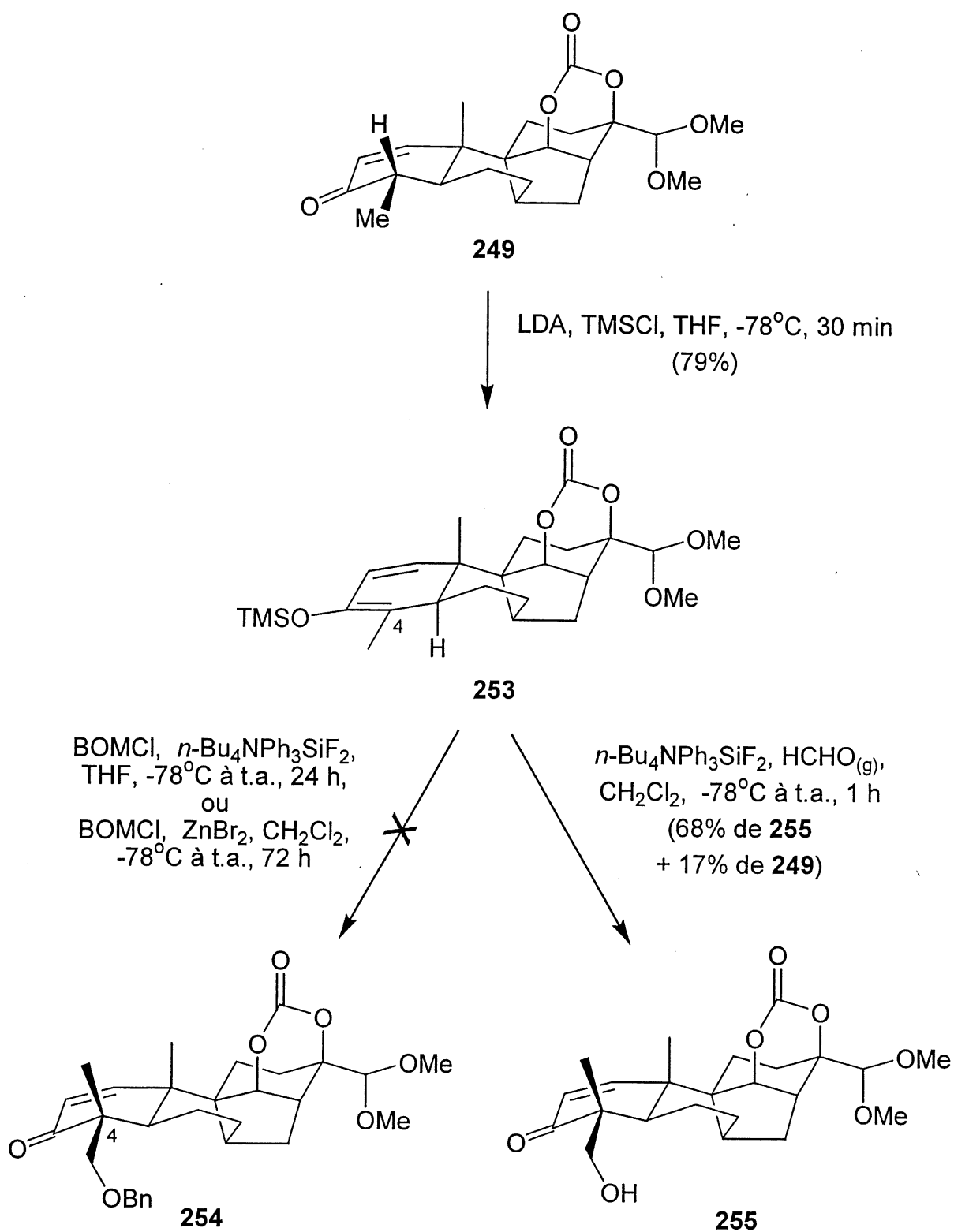


Schéma 58

(bromure de zinc (II)⁸⁴) ou que ce soit en générant l'énolate par addition d'une source de fluorure (difluorotriphénylsilicate de tétra-*n*-butylammonium⁸⁶), en présence de benzyloxychlorométhane. Il nous a donc fallu s'attaquer à la réaction d'aldol avec la formaldéhyde qui nous a posé plusieurs problèmes (il est à noter que la formaldéhyde, additionnée en position 4, est connue, d'après les synthèses totales antérieures de l'aphidicoline^{10,11,13,14,19,20}, pour entrer par la face α du cycle, la face β étant bloquée par le méthyle en jonction des cycles A et B).

Premièrement, la façon de régénérer l'énolate à partir de l'éther d'énol silylé **253** a été problématique. Des essais avec le méthyllithium ont donné de la dégradation (le réactif a pu réagir avec le carbonate et/ou avec l'éther triméthylsilylé). Pour ce qui est du fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF), ce dernier est vendu en solution dans le tétrahydrofurane, contenant 5% d'eau. Nous avons toutefois tenté de le sécher (avec des pièges moléculaires ou avec du sulfate de magnésium) mais sans succès. Quant au TBAF solide, il s'est avéré extrêmement hygroscopique; après deux jours de séchage dans un pistolet à 35-40°C (à plus haute température, il y a risque de décomposition) sous vide, le réactif semblait sec, mais son utilisation n'a donné aucun résultat intéressant. Une seule source d'ion fluorure a été efficace, soit le difluorotriphénylsilicate de tétra-*n*-butylammonium⁸⁶ (*n*-BuN₄Ph₃SiF₂). Ce réactif n'est pas du tout hygroscopique, peut être manipulé à l'air sans problème et est très soluble dans les solvants organiques utilisés.

Deuxièmement, la formaldéhyde gazeuse doit être produite à partir de paraformaldéhyde (polymère) par dépolymérisation à 150°C. Des températures de dépolymérisation plus élevées auraient entraîné des impuretés protiques dans le milieu réactionnel⁸⁷, ce qui aurait tué la réaction par protonation de l'énolate. La formaldéhyde gazeuse doit être entraînée dans le milieu réactionnel par un gaz vecteur (l'azote ou mieux, l'argon). Or, nous nous sommes rendus compte que plus le bullage est long, plus il y a de chance de protoner l'énolate par des traces d'humidité pouvant être présentes dans le gaz vecteur. De plus, la formaldéhyde

gazeuse semblait plus soluble dans le dichlorométhane que dans le tétrahydrofurane (à -78°C).

Avec ces informations, nous avons augmenté les rendements initiaux d'aldol (17-24%) en bullant rapidement un large excès de formaldéhyde (40 équivalents) dans une solution de l'énolate dans le dichlorométhane à -78°C. Avec tous ces détails techniques sur cette réaction d'aldol avec la formaldéhyde, un rendement de 68% a été obtenu en β -hydroxycétone **255**, en plus de la formation à 17% du produit d'hydrolyse de l'éther d'énol silylé, soit l'énone **249**. Ce rendement est comparable à ceux de la littérature^{10,13,14,19} qui sont de l'ordre de 57 à 70%. Cependant, le fait que notre énolate soit conjugué avec une insaturation en $\Delta^{1,2}$ diminue le caractère nucléophile de l'anion, ce qui joue en notre défaveur.

Nous avons aussi tenté d'utiliser la méthode de Mukaiyama⁸⁸ en traitant l'éther d'énol silylé **253** en présence de paraformaldéhyde et de chlorure de titane (IV) (supposément assez fort pour dépolymériser la paraformaldéhyde et générer la formaldéhyde *in situ*) dans le dichlorométhane à -78°C, mais sans succès.

Ayant alors obtenu une manière relativement efficace de former la β -hydroxycétone **255**, nous avons poursuivi la synthèse par une réduction (75% de rendement) de la fonction énone en cétone **256** (schéma 59) par hydrogénation (50 psi) dans l'acétate d'éthyle à l'aide de palladium adsorbé sur charbon (à température ambiante). Puis, lors des tentatives de réduction de la cétone **256** en alcool **257**, nous avons eu plusieurs problèmes. Les résultats sont présentés au tableau 8 suivant.

Le réducteur encombré L-sélectride[®], connu pour réduire cette cétone en alcool axial à -78°C dans la littérature^{11-15,19}, n'a donné aucune réaction à cette température, ni même à température ambiante (entrées 1 et 2, tableau 8). Il a fallu chauffer à reflux (entrée 3), mais plusieurs produits se sont formés. Pour les autres essais, nous avons toujours eu de la dégradation, sans formation évidente de produit désiré **257**

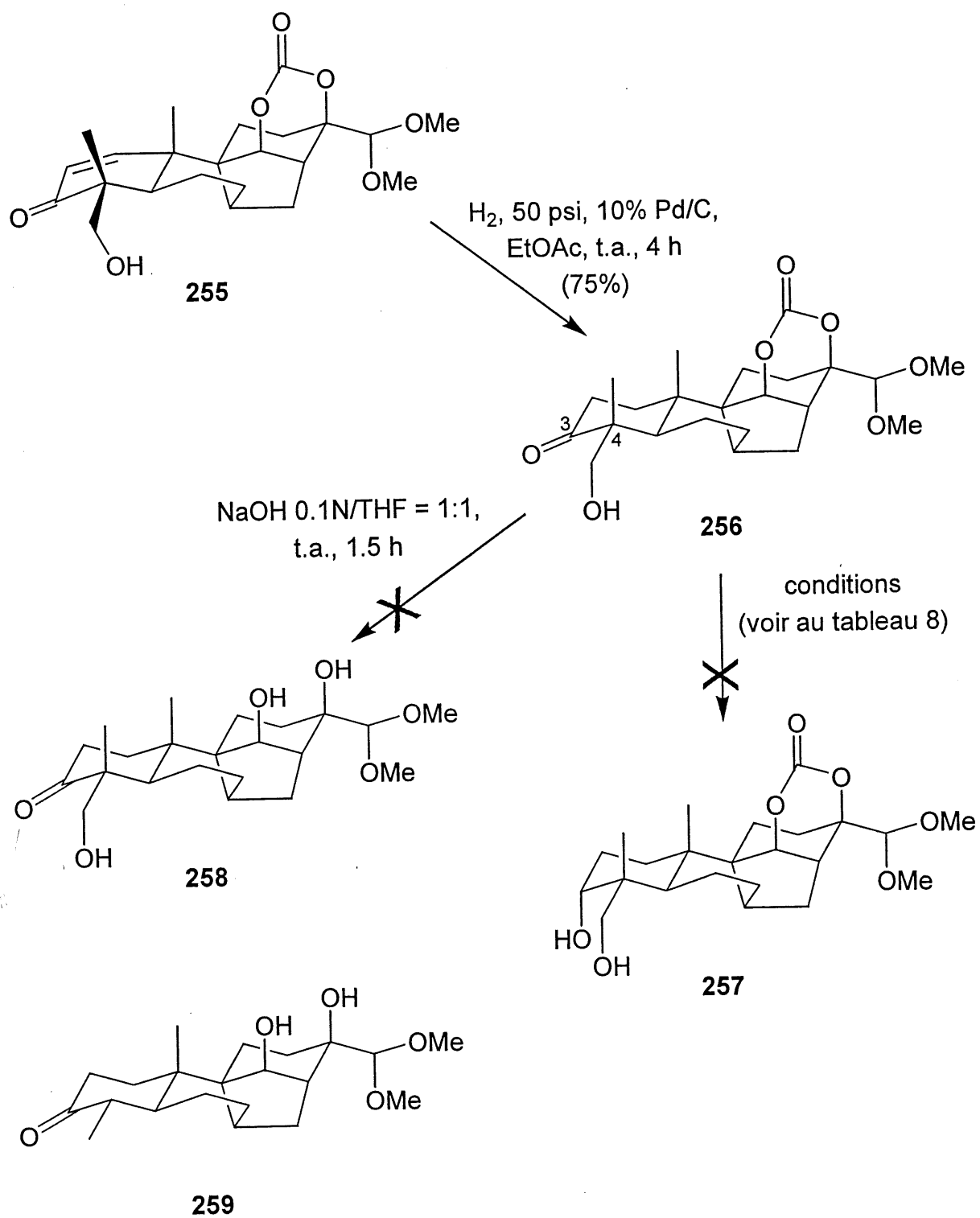


Schéma 59

Tableau 8. Essais de réduction de la cétone **256** en diol **257**.

Entrée	Conditions	Résultat
1	L-sélectride [®] , THF, -78°C	aucune réaction
2	L-sélectride [®] , THF, 23°C	aucune réaction
3	L-sélectride [®] , THF, reflux	dégradation + produits non identifiés
4	LiEt ₃ BH, THF -78 à 23°C	dégradation + produits non identifiés
5	NaBH ₄ , MeOH/CH ₂ Cl ₂ =1:1, -78 à 23°C	dégradation + produits non identifiés
6	NaBH ₄ , CeCl ₃ , THF, -78 à 23°C	dégradation + produits non identifiés
7	Li(<i>t</i> -BuO) ₃ AlH, THF, -78 à 23°C	dégradation + produits non identifiés

(ou **260**), que ce soit avec le superhydrure (LiEt₃BH⁸⁹, entrée 4), avec les conditions de Ward⁹⁰ (entrée 5), de Luche⁹¹ (entrée 6, en espérant que la complexation avec l'hydroxyméthyle en C4 induise la stéréochimie désirée en C3) ou avec le tris(*t*-butoxy)aluminohydrure de lithium⁹² (entrée 7). Pensant que la fonction carbonate sur le composé **256** pouvait interférer avec la réduction de la cétone, nous avons d'abord voulu l'hydrolyser en diol **258** (schéma 59) par traitement à l'hydroxyde de sodium 0.1N dans un mélange de tétrahydrofurane et d'eau (1:1), mais nous avons isolé plutôt le produit de rétro-aldol **259**. Il nous fallait donc absolument réduire la cétone avant de s'attaquer à la fonction carbonate.

Finalement, nous avons réussi à réduire la cétone et le carbonate **256** dans la même réaction en préformant un réducteur encombré, soit le complexe «ate» *t*-butyldiisobutylaluminohydrure de lithium (*t*-Bu-*i*-Bu₂AlHLi) à l'aide de *t*-butyllithium et d'hydrure de diisobutylaluminium dans un mélange d'hexanes et d'éther (1:1)⁹³ (schéma 60). Cependant, nous avons formé le tétraol **260** désiré à seulement 19% de rendement, en plus de 19% de l'épimère en C3 (**261**). Ici, nous nous attendions à ce que les méthyles en positions axiales en C4 et C10 bloquent l'approche du réactif par la face α , ce qui est le cas dans la littérature^{11-15,19}. Mais à notre grande surprise, cette

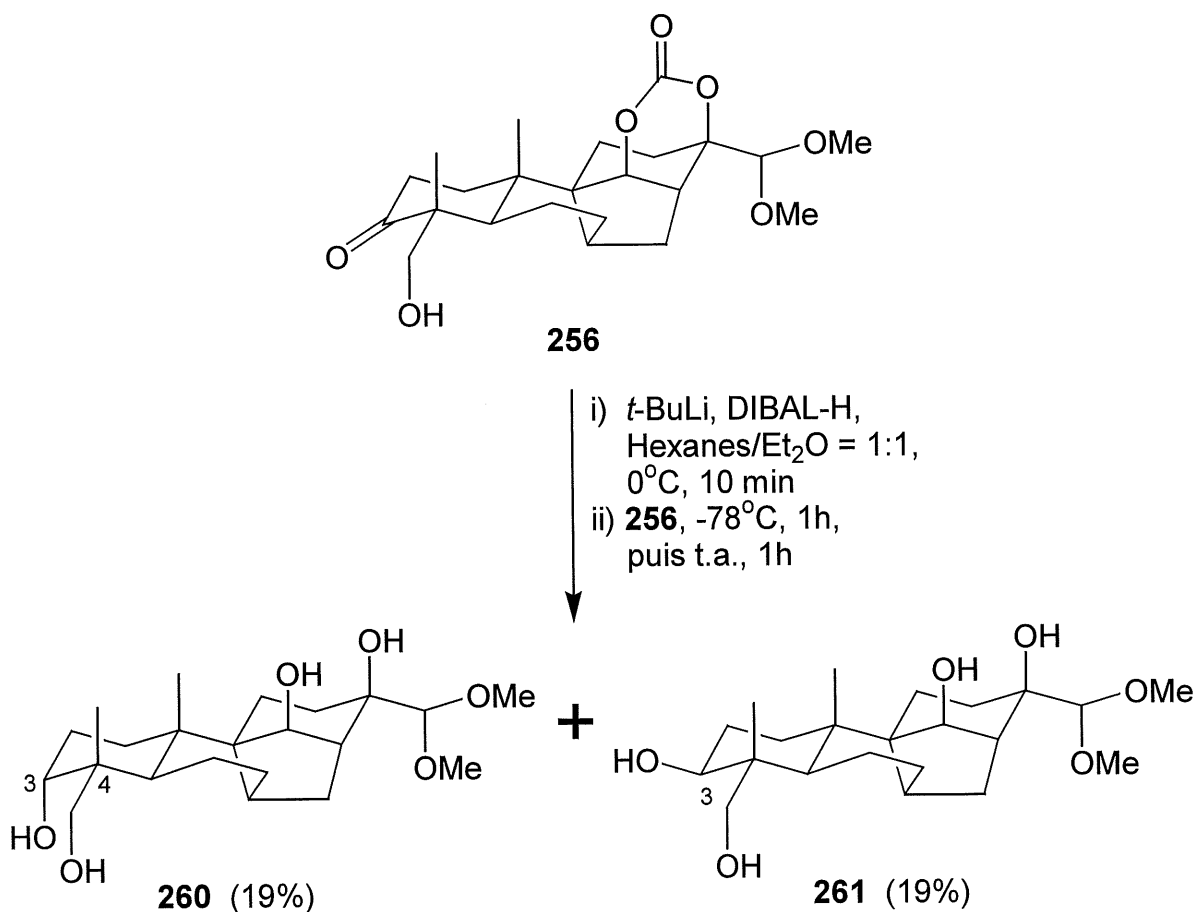


Schéma 60

réduction a été ardue et aucunement stéréosélective. Des investigations resteraient à faire, mais le manque de produit nous a contraint à terminer la synthèse malgré ce résultat. La preuve des stéréochimies en C3 et C4 sera discutée plus loin.

3.6 Fin de la synthèse de la (11*R*)-(-)-8-épi-11-hydroxy-aphidicoline et preuve des stéréochimies en C3 et C4.

Afin de mettre au point les réactions finales sans gaspiller le bon épimère, nous avons tout d'abord déprotégé le diméthylacétal **261** (mauvais épimère en C3, schéma 61) dans le tétrahydrofurane aqueux en présence d'acide chlorhydrique 1N à

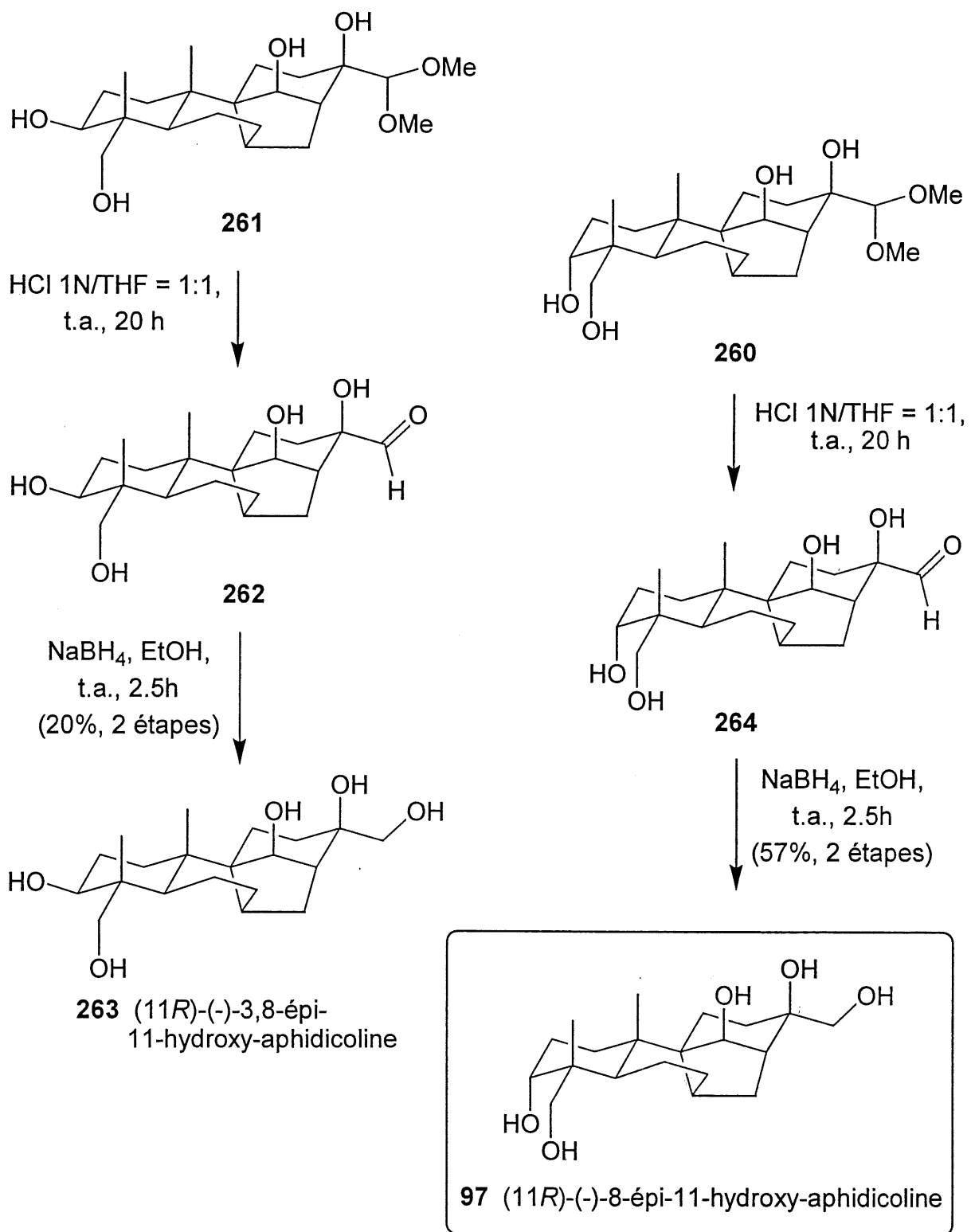


Schéma 61

température ambiante. L'aldéhyde brut (plus ou moins stable) **262** a ensuite été réduit à l'alcool avec le borohydrure de sodium dans l'éthanol (température ambiante) pour fournir la (11*R*)-(-)-3,8-épi-11-hydroxy-aphidicoline (**263**) dans un rendement peu représentatif de 20% (réactions faites sur 0.6 mg). Ayant obtenu des réactions très propres d'après les chromatographies sur couche mince, nous avons appliqué ces procédures directement sur le diméthylacétal **260**. Après déprotection en aldéhyde **264** et réduction, nous avons obtenu 57% (rendement pour deux étapes) de (11*R*)-(-)-8-épi-11-hydroxy-aphidicoline (**97**) désiré.

La preuve de stéréochimie en C4 et C5 a été faite en protégeant le pentaol **97** (schéma 62) sous forme de bisacétonide **265** (2,2-diméthoxypropane, acide *p*-toluènesulfonique, dichlorométhane, température ambiante) à ~80% de rendement (sur 0.3 mg). Tel que discuté dans le cas du modèle décalonique (section 3.2), le multiplet étroit (constantes de couplage faibles) obtenu en RMN proton pour H (en C3), nous prouve l'orientation axiale de O* en C3 et la position équatoriale de l'hydroxyméthyle en C4.

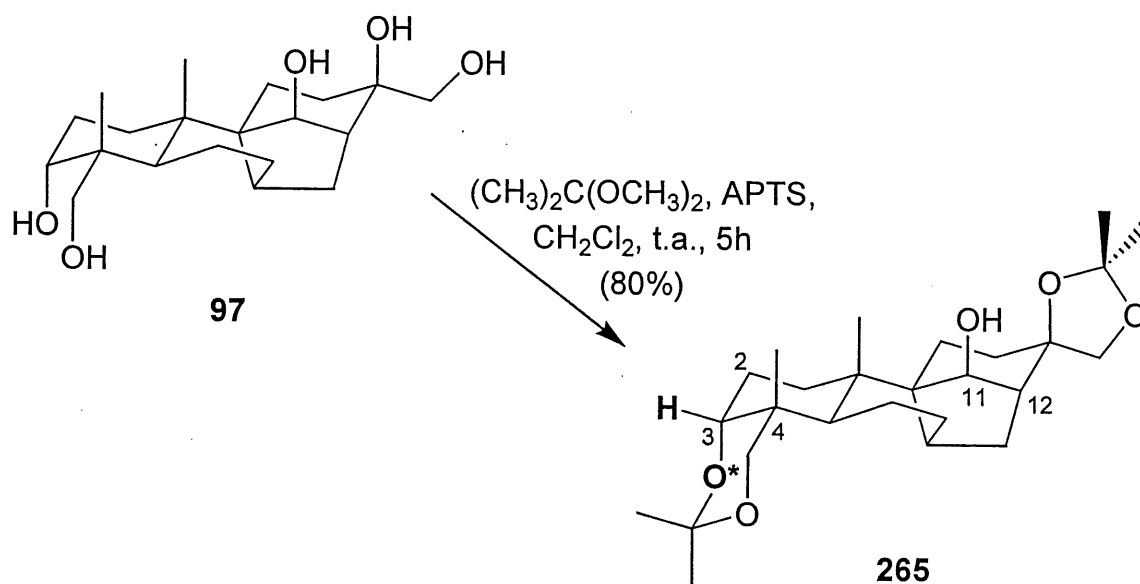


Schéma 62

D'autre part, l'identification de ce H à 3.4 ppm (RMN ^1H) est corroborée par un couplage, d'après le spectre COSY, à un multiplet à 1.65 ppm, correspondant au CH_2 en C2. Le seul autre proton déblindé ($\delta > 3$ ppm), d'après le spectre RMN ^1H , et couplé (d'après le COSY) à un signal situé à plus haut champ ($\delta < 3$ ppm) est le CH en C11 dont le déplacement chimique est de 4.16 ppm. Ce dernier est couplé au CH en C12 à 2.16 ppm.

La synthèse de la (11*R*)-(-)-8-épi-11-hydroxy-aphidicoline (**97**) a donc été complétée en 37 étapes dans un rendement global de 0.13%, correspondant à une moyenne de 84% de rendement par réaction.

Pour arriver au produit naturel, il nous faudrait d'abord réduire la fonction alcool de la position C11 jusqu'à l'alcane en utilisant, par exemple, les conditions de Barton⁹⁴, ou encore oxyder l'alcool en cétone et effectuer une réduction de Wolff-Kishener⁹⁵. Cependant, nous avons gardé cette fonction hydroxyle qui pourrait probablement augmenter l'hydrosolubilité de ce dérivé non naturel, problème rencontré avec l'aphidicoline³⁰. De plus, il nous faudrait épimériser la position C8 du squelette à une étape antérieure de la synthèse. Cette dernière option sera discutée dans le prochain chapitre.

CHAPITRE 4

VOIES ENVISAGÉES POUR TERMINER LA SYNTHÈSE DE LA (+)-APHIDICOLINE.

4.1 Voie vers la (+)-aphidicoline.

Jusqu'à maintenant, nous avons vu comment fonctionnaliser les cycles A et D de l'aphidicoline. Cependant, par manque de produit et de temps, nous n'avons pas pu nous attarder sur les voies envisagées pour épimériser le squelette à la position C8 et mener ainsi au produit naturel. Afin de réaliser cette épimérisation, il nous faudrait introduire une fonction cétone en position C7 (schéma 63) sur le composé **220**. Nous avons alors le choix entre deux méthodes: la première consisterait en une époxydation suivie d'un réarrangement, et la deuxième en une hydroboration suivie d'une oxydation.

Pour l'époxydation de l'alcène **220** en **266**, suivie du réarrangement à l'aide d'acide de Lewis, il faut garder à l'esprit que d'autres groupements protecteurs que le carbonate et le carbamate peuvent s'avérer plus judicieux, surtout pour l'étape de réarrangement. L'époxydation devrait se faire sur la face α de l'alcène **220** et générer **266**, la face β de **220** étant à l'intérieur du bateau (cycle B) et par surcroît obstruée par le méthyle en C10. Pour ce qui est du réarrangement, il a de bonnes chances de fournir le composé désiré **267**, soit avec la cétone en C7, en s'inspirant des effets stréroélectroniques⁹⁶. En effet, lors de la migration-1,2 de l'hydrogène et de l'ouverture de l'époxyde de façon concertée⁹⁷, deux options sont possibles, soient l'ouverture en cétone **267** ou en cétone **269** (schéma 64).

La première ouverture (voie a) passerait par l'intermédiaire **267A** comportant un cycle B en demi-chaise, ce qui serait préférable à l'autre ouverture (voie b) passant par un intermédiaire **269** ayant un cycle B en conformation bateau. Il est à noter que la

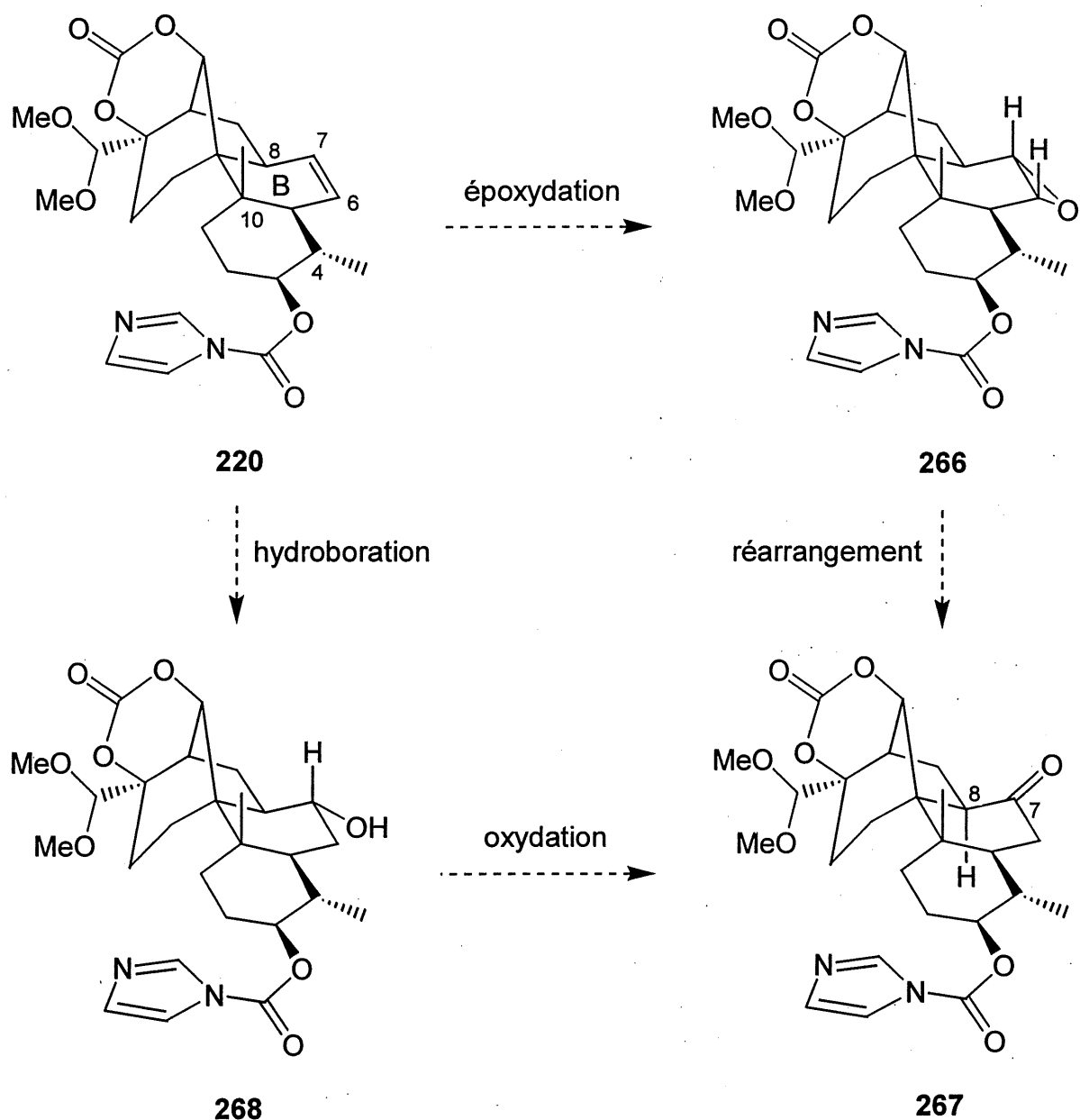


Schéma 63

conformation **269**, telle que représentée au schéma 64, est la conformation finale de ce composé, alors que le cycle B en demi-chaise du composé **267A** devrait passer au bateau (moins tendu, d'après des calculs AM1²⁹).

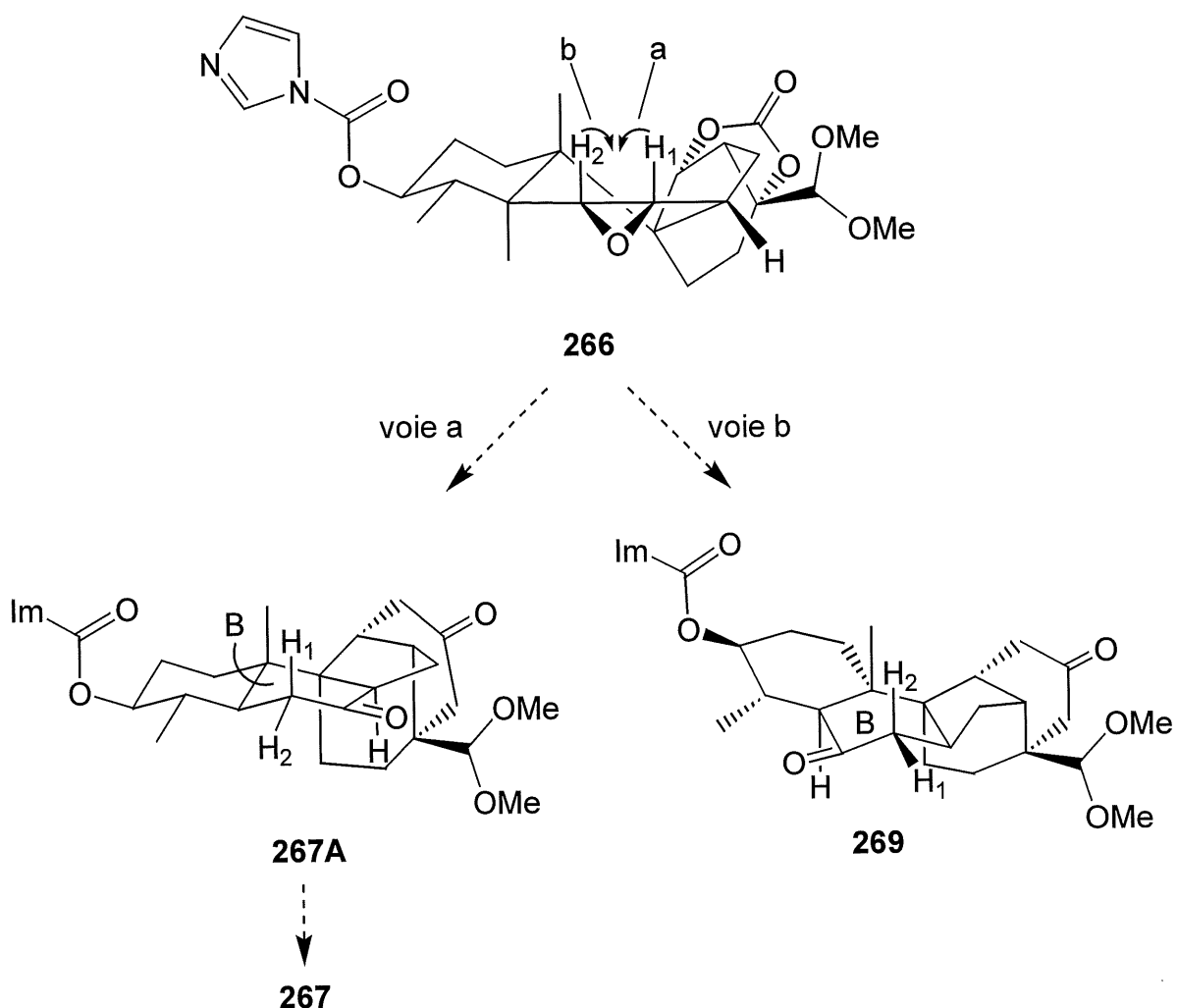


Schéma 64

Pour la deuxième alternative, soit hydroboration et oxydation, il faudrait jouer avec l'encombrement d'un organoborane afin de guider l'approche du bore du côté qui semble le moins congestionné, soit en C7 (au lieu de C6, schéma 63). La position 6 subit l'encombrement des méthyles en C10 et C4, ce qui devrait pencher en notre faveur. L'oxydation subséquente fournirait la cétone désirée **267**.

La cétone **267** servirait ensuite à l'épimérisation de la position 8 du squelette (schéma 65). Cette épimérisation devra se faire en milieu basique (par exemple,

LDA, THF et une trace de méthanol) afin de protoner de façon cinétique l'énolate généré. Nous ne pourrions pas utiliser de conditions thermodynamiques pour l'épimérisation car, d'après des calculs AM1²⁹, le composé le plus stable est la cétone **267**, par rapport à la cétone **270**, et ce, par près de 4.49 Kcal/mol (figure 13)!

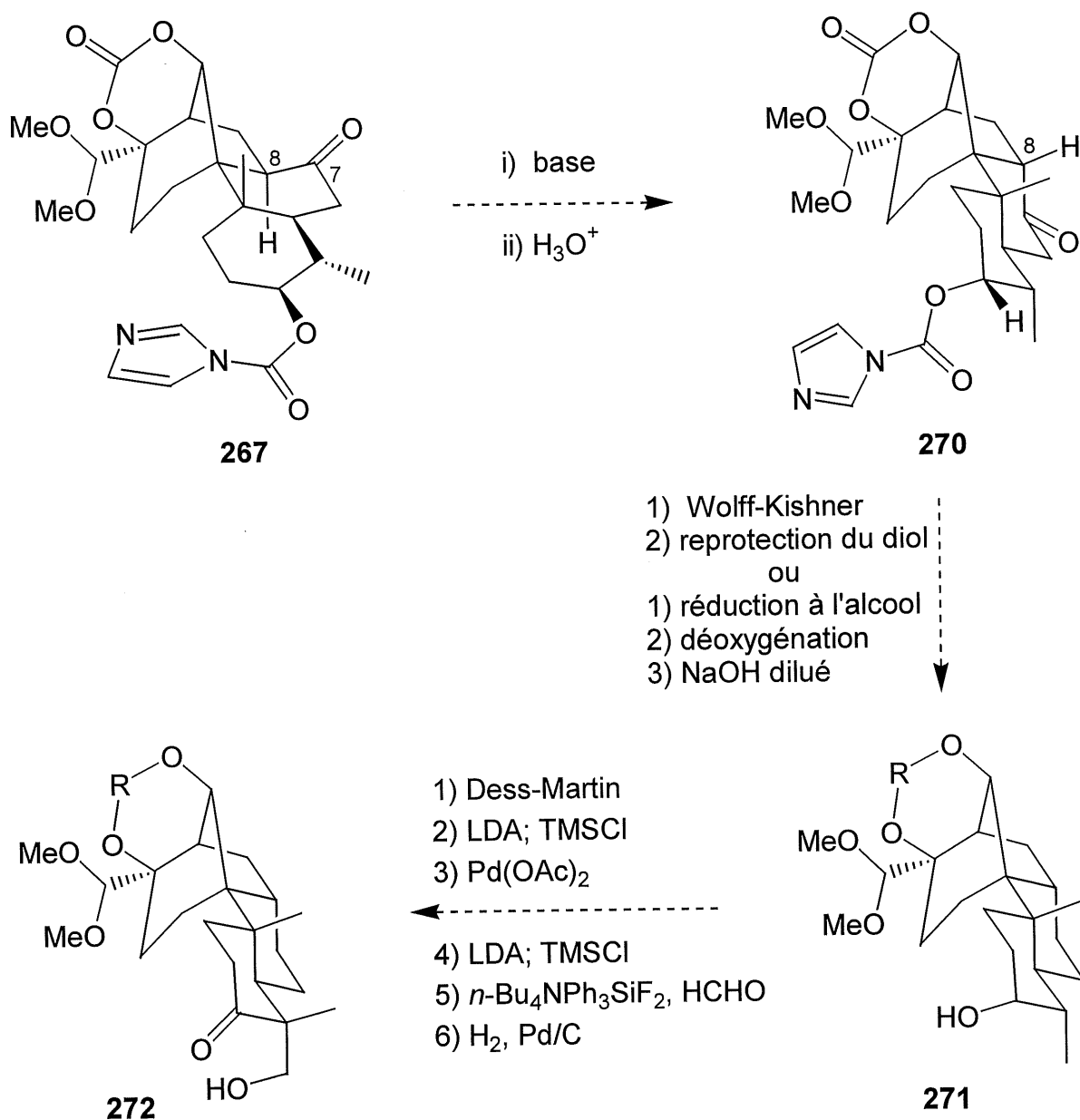
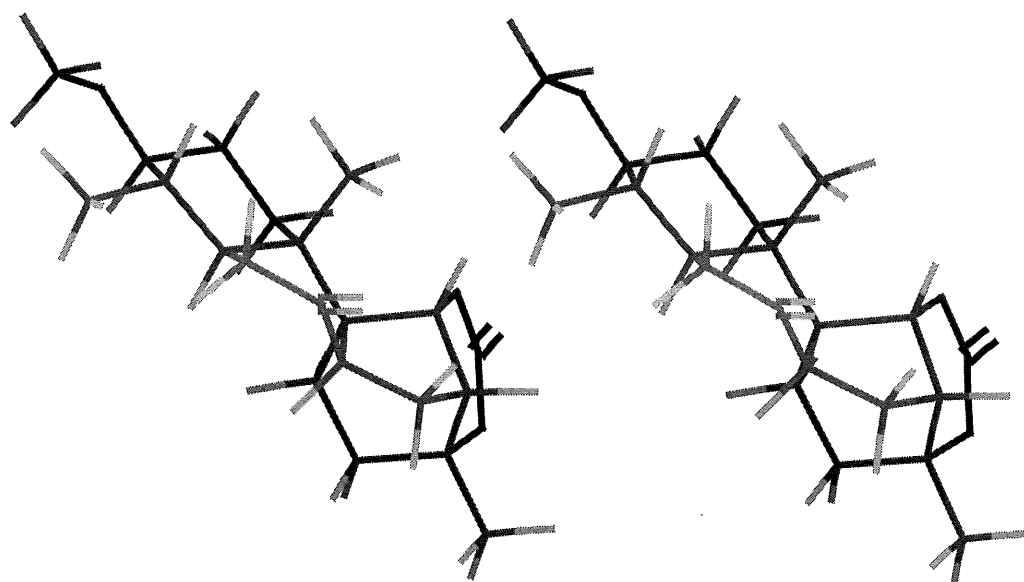
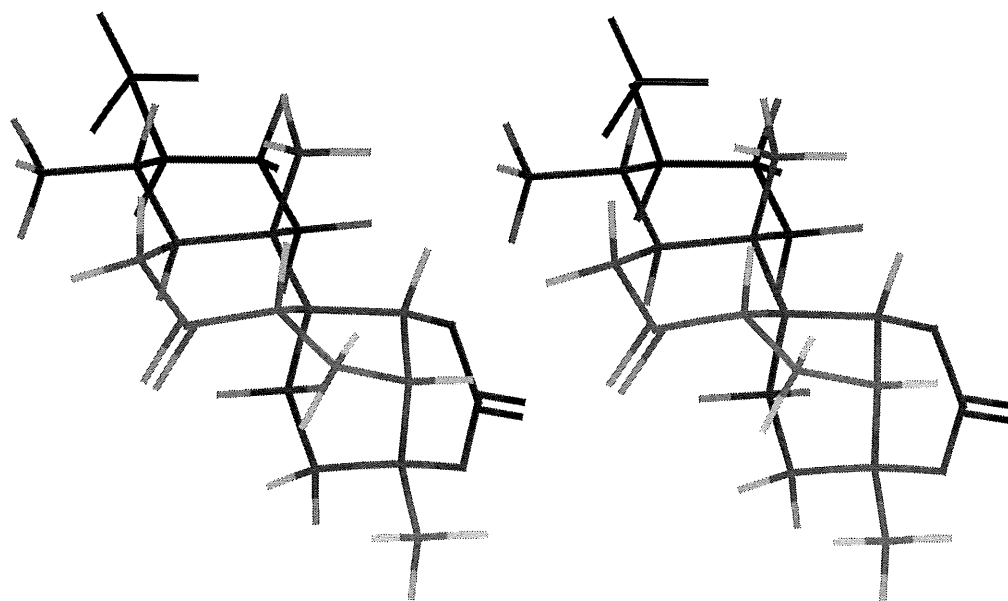


Schéma 65



267 -228.94 Kcal/mol



270 -224.45 Kcal/mol

Figure 13. Vues stéréoscopiques et énergies relatives des structures minimisées (AM1²⁹) pour les cétones **267** et **270** ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2 = \text{CH}_3$ et $\text{C}(=\text{O})\text{Im} = \text{CH}_3$).

Nous devrions ensuite nous débarrasser de cette cétone par réduction de Wolff-Kishner⁹⁵ (schéma 65), qui devrait déprotéger le carbamate et le carbonate du même coup, suivie d'une reprotection du diol du cycle D pour fournir le composé **271**. Une autre séquence pour arriver au même produit pourrait être une réduction de la cétone **270** en alcool, suivie d'une déoxygenation de Barton⁹⁴ et d'une hydrolyse du carbamate. L'alcool **271** serait traité ensuite dans les conditions que nous avons développé, soit oxydation à la cétone puis à l'énone, énoisation, aldol avec la formaldéhyde, et réduction de l'énone en cétone **272**. Par la suite, il resterait à réduire cette cétone en alcool axial (schéma 66), incluant la déprotection du carbonate, suivie de l'hydrolyse du diméthylacétal et de la réduction de l'aldéhyde formé en (11*R*)-11-hydroxy-aphidicoline **273**.

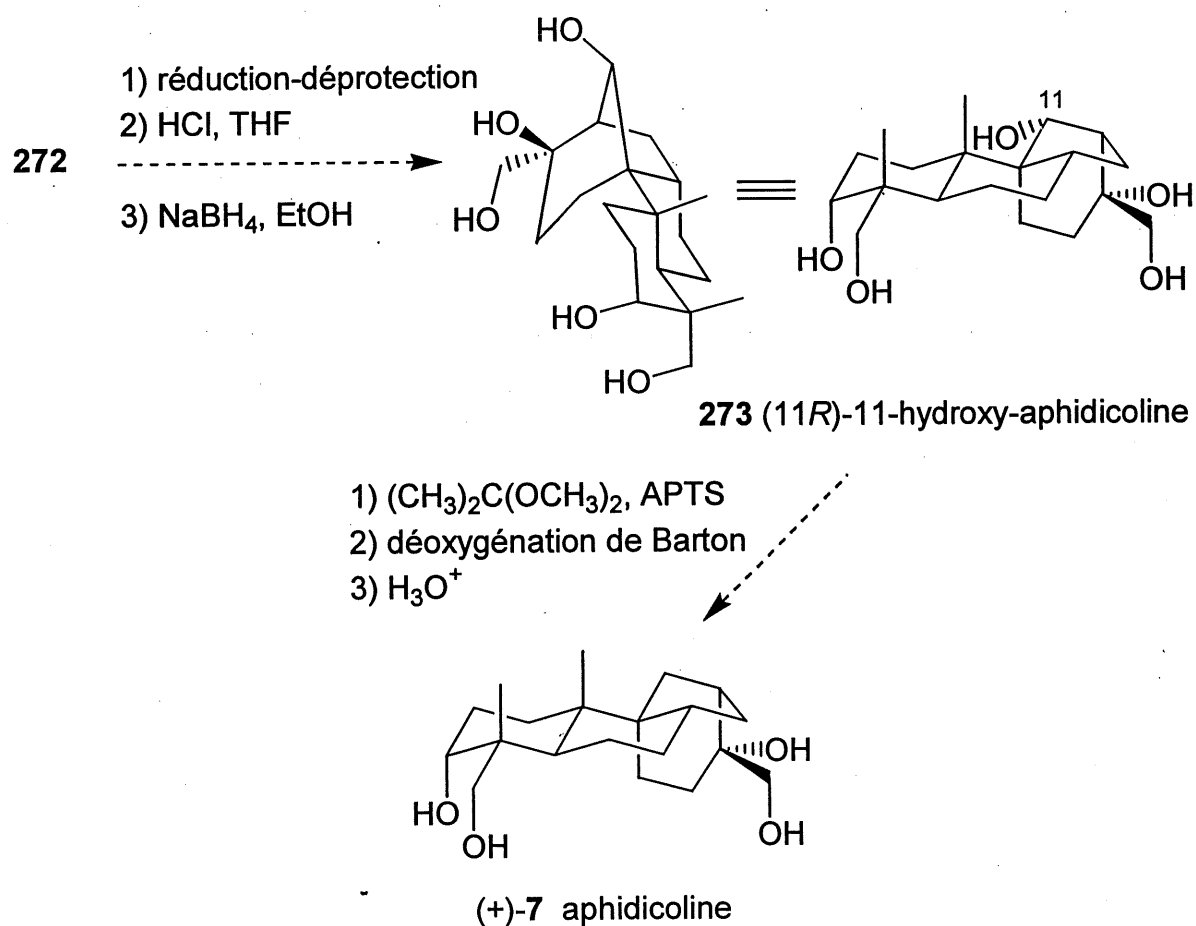


Schéma 66

Cette dernière serait intéressante à faire tester pour vérifier si la fonction alcool supplémentaire en C11 augmenterait l'hydrosolubilité du composé³⁰. Et finalement, pour obtenir le produit naturel, nous pourrions former le bisacétonide, déoxygéner le seul alcool non protégé (en C11) et hydrolyser les acétonides, ce qui nous donnerait la (+)-aphidicoline **7** en 45 étapes.

4.2 Synthèse de troisième génération.

Si nous regardons cette synthèse de deuxième génération d'un œil critique, nous constatons qu'elle est longue, surtout en ce qui a trait aux transformations sur le tétracycle (la synthèse du macrocycle ayant déjà été raccourcie). Notons que nous avons mis cinq étapes simplement pour introduire l'hydroxyméthyle en C4 à partir de la cétone **236** (schémas 56, 58 et 59, section 3.5). Ces étapes pourraient être évitées si nous introduisions les fonctionnalités du cycle A plus tôt dans la séquence.

Pour ce faire, nous pourrions utiliser la méthodologie développée par Enders⁹⁸. Ce dernier utilise une hydrazone chirale (-)-**274** (les deux énantiomères sont accessibles) pour effectuer des alkylations hautement régio et stéréosélectives et ainsi générer des composés mono ou bisalkylés **275** (schéma 67).

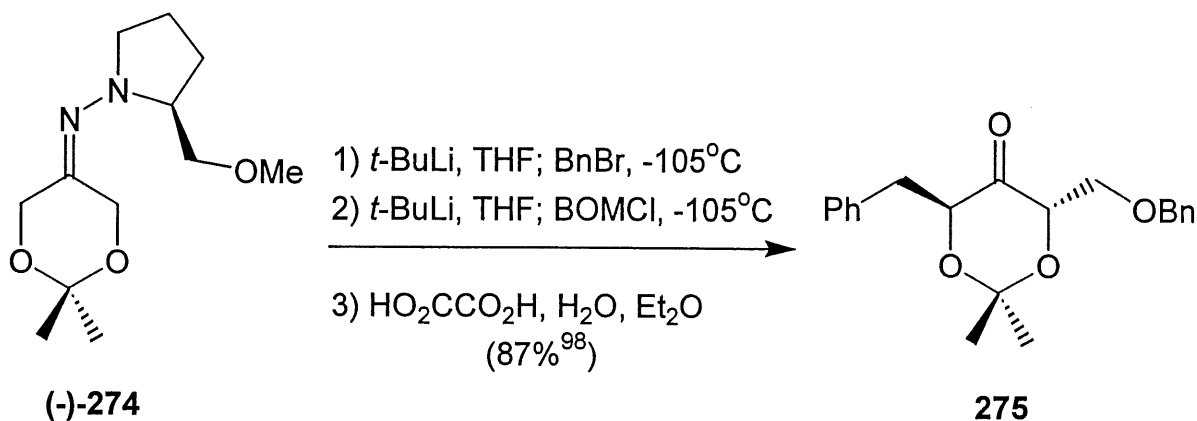


Schéma 67

En utilisant un électrophile différent, il nous serait possible de fabriquer un macrocycle comportant les fonctions désirées déjà en place pour le futur cycle A. Il s'agirait de débiter avec le 4-butyn-1-ol (**276**, schéma 68), au lieu du 5-pentyn-1-ol comme dans la séquence présentée dans cet ouvrage (schéma 54, section 1.4), et effectuer sensiblement les mêmes transformations afin d'arriver à l'alcool **277**. Ce dernier pourrait être transformé en iodure **278**, utilisé pour piéger l'anion de l'hydrazone (+)-**274**. Par la suite, quelques transformations seraient effectuées, dont une homologation par oléfination de Peterson¹⁰⁰ et l'introduction du méthyle en C4 en utilisant la méthode de Deslongchamps¹⁰¹, ce qui donnerait une alkylation *anti* par rapport à la chaîne alkyle (**280**). Il ne resterait qu'à réduire l'ester **280** en aldéhyde **281** puis nous pourrions continuer en appliquant les étapes de la séquence de deuxième génération discutée dans le chapitre 1. Ceci mènerait au macrocycle **282**.

Alors, l'étape-clé de Diels-Alder/aldol transannulaires en tandem pourrait être effectuée (schéma 68). Il faut cependant prendre note que, comparativement au Diels-Alder transannulaire sur le macrocycle **77** de la deuxième génération, le présent macrocycle (**282**, figure 14) comporte une difficulté supplémentaire, soit le méthyle en C3-β qui crée une interaction stérique avec le méthyle du diénophile lors que ce dernier approche pour le D.A.T.A. Des calculs des énergies des états de transitions seraient à faire pour vérifier la faisabilité de la réaction. Aussi, l'approche *endo* (figure 14) serait favorisée par rapport à l'approche *exo* d'après des interactions stériques développées entre le diène et le dioxane pour l'approche *exo*. Finalement, le conformère **A** serait préféré au conformère **B** (figure 15 à cause de l'encombrement généré entre le dioxane et le méthylène en C2 (interaction 1,3-diaxiale) pour le conformère **B**.

Avec le tétracycle **283** en main (schéma 68), il resterait à effectuer les transformations discutées précédemment (chapitre 2, section 2.4, et chapitre 3, section 3.6) pour conduire à la (11*R*)-(-)-8-épi-11-hydroxy-aphidicoline (**97**, 29 étapes au lieu de 37), ou encore épimériser en C8 (abordé en section 4.1) pour fournir la

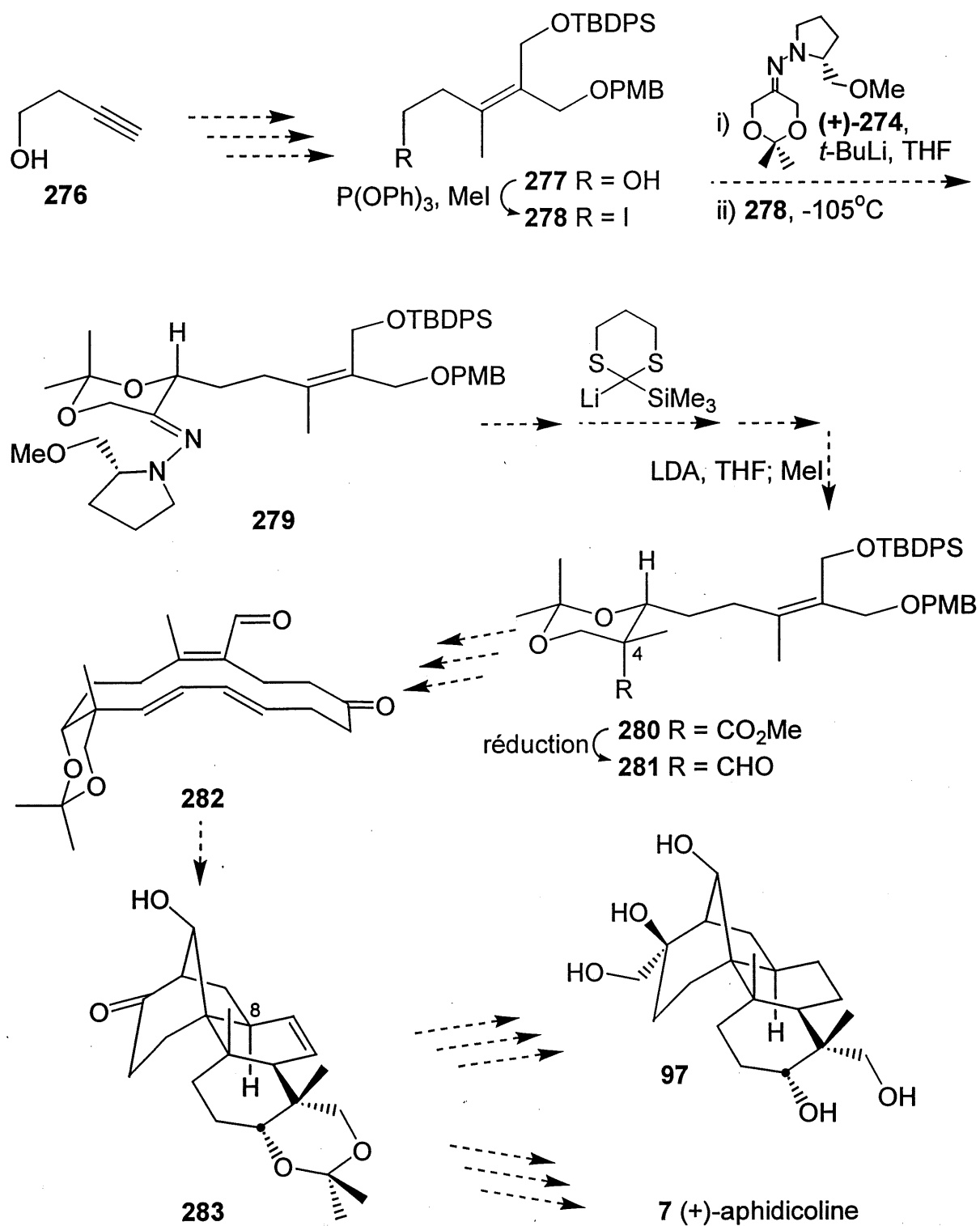


Schéma 68

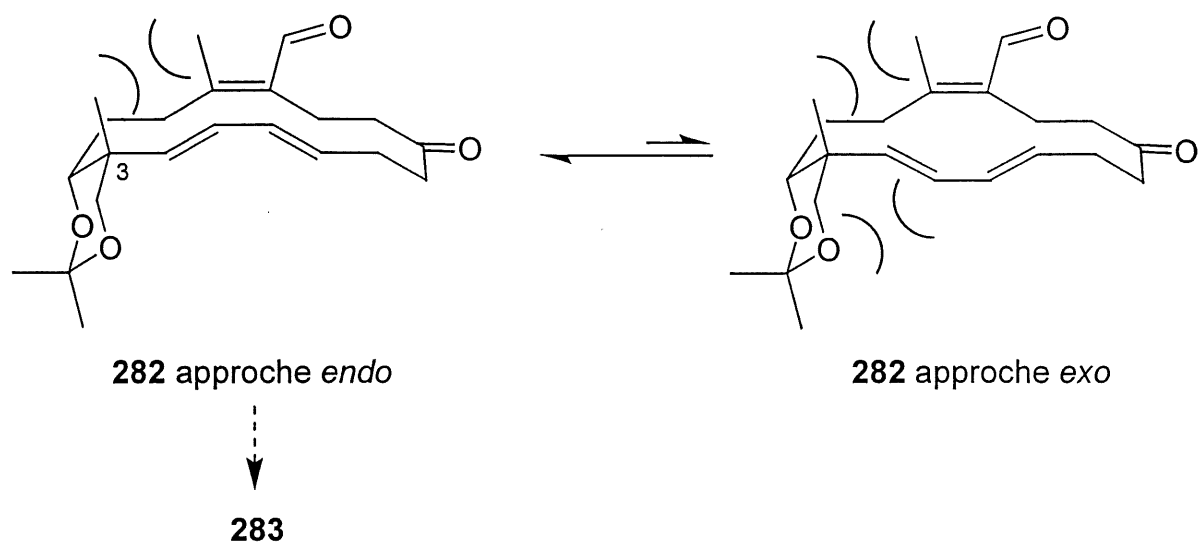


Figure 14. Approches *endo* et *exo* pour le Diels-Alder transannulaire sur le macrocycle *trans-trans-cis* (T.T.C.) 282.

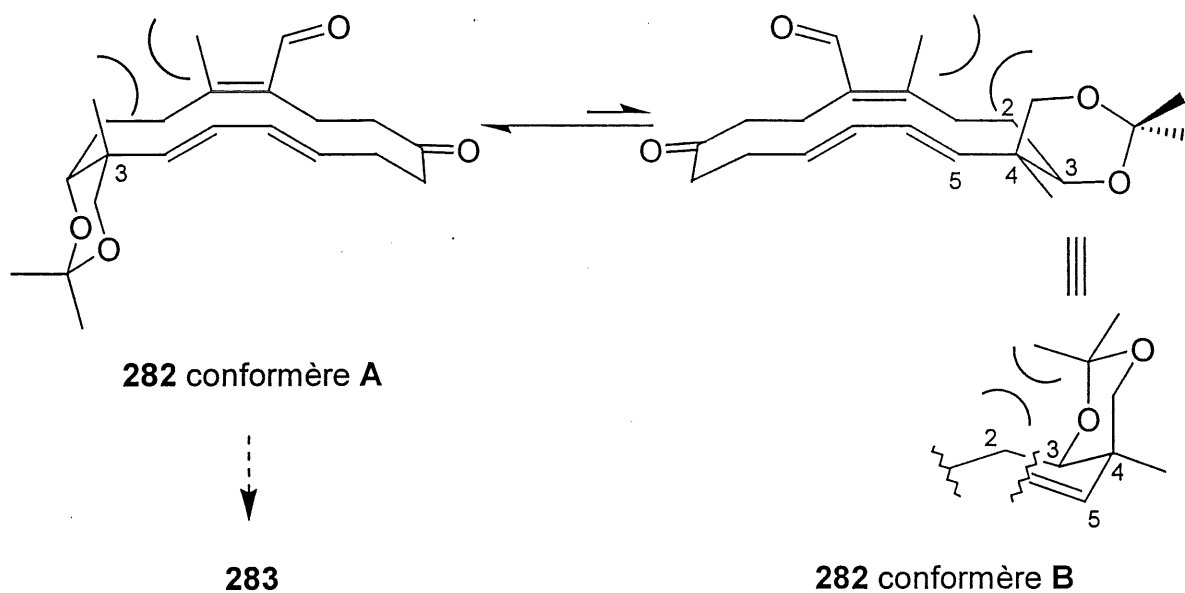


Figure 15. Conformères possibles pour expliquer la diastéréosélectivité du D.A.T.A. sur le macrocycle T.T.C. 282.

(+)-aphidicoline (**7**). Cette nouvelle voie pourrait nous procurer l'aphidicoline de façon chirale en 34 étapes (au lieu de 45 étapes, tel que discuté à la section 4.1 précédente), ce qui constituerait une amélioration substantielle à notre synthèse.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Tel que nous venons de le voir, la synthèse d'un dérivé non naturel de l'aphidicoline, soit la (-)-8-épi-11-hydroxy-aphidicoline, a été synthétisée avec succès en 37 étapes avec un rendement global de 0.13%. La seule réaction à faible rendement (inférieur à 66%) est la réduction de la cétone tétracyclique en position 3 (**256**, schéma 60, chapitre 3), le reste de la séquence fonctionnant dans un rendement moyen de 87%.

Le point faible majeur de la synthèse constitue l'introduction de l'hydroxyméthyle en C4 sur le tétracycle. En effet, il nous a fallu six étapes pour réaliser cette transformation. Cependant, dans une synthèse de troisième génération utilisant la méthodologie développée par Enders⁹⁸, ce problème serait évité (chapitre 4, section 4.2).

Les points forts sont, bien sur, les réactions de Diels-Alder/aldol transannulaires en tandem, ayant lieu à haut rendement et à haute diastéréosélectivité. Six nouveaux centres stéréogéniques y sont créés de façon parfaitement contrôlée, et ce dû à seulement deux carbones asymétriques introduits lors d'un aldol d'Evans^{24,25}.

La séquence a été raccourcie de cinq étapes par rapport à celle de première génération, une certaine convergence par couplage de Stille³⁶ au niveau du diène a été introduite, et le rendement global pour en arriver au tétracycle **88** a été plus que quintuplé, atteignant ainsi deux des buts fixés pour cette thèse (section 4 de l'introduction). De plus, toute la chimie tétracyclique a été développée et les transformations mises au point fonctionnent généralement très bien. Bien que le composé final synthétisé ne soit pas le produit naturel, les travaux ici présentés font état d'un avancement significatif dans nos recherches sur la fabrication de l'aphidicoline pour en arriver éventuellement au produit naturel.

Finalement, la chimie développée nous a grandement appris sur les transformations à faire et celles à éviter sur le système tétracyclique, informations utiles et nécessaires à une synthèse éventuelle de troisième génération. Cette dernière présenterait l'avantage d'avoir, avant l'étape-clé du Diels-Alder/aldol transannulaires en tandem, plusieurs fonctionnalités en place dans leur forme finale, telles que retrouvées dans l'aphidicoline. Ceci ferait en sorte d'offrir une synthèse plus courte et encore plus efficace, tout en apportant de nouveaux défis.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1- GÉNÉRALITÉS

Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation. Les agents desséchants utilisés et la pression à laquelle ils ont été distillés sont rapportés dans le tableau 9 suivant.

Tableau 9. Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

Solvant / réactif	Agent desséchant	Pression (mmHg)
Acétate d'éthyle	(aucun)	760
Acétonitrile	Hydruure de calcium	760
Chloroformate d'éthyle	(aucun)	760
Chlorotriméthylsilane	Hydruure de calcium	760
Dichlorométhane	Hydruure de calcium	760
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydruure de calcium	760
<i>N,N</i> -Diisopropyl- <i>N</i> -éthylamine	Hydruure de calcium	760
<i>N,N</i> -Diméthylformamide	Hydruure de calcium	15-20
Diméthylsulfoxyde	Hydruure de calcium	760
Éther	Sodium, benzophénone	760
Hexanes	(aucun)	760
Méthanol	Magnésium, iode	760
Tétrahydrofurane	Sodium, benzophénone	760
<i>N,N,N</i> -Triéthylamine	Hydruure de calcium	760
Trifluorométhanesulfonate de di- <i>n</i> -butylbore	(aucun)	0.1
Toluène	Hydruure de calcium	760

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote ou d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme, sous pression réduite. L'acétate de sodium, le carbonate de césium, le carbonate de potassium, le chlorure de chrome (II), le chlorure de zinc (II), l'iodure de césium et l'iodure de sodium ont été séchés à l'air chaud sous azote (avec une bonne circulation). L'acide *p*-toluènesulfonique a été recristallisé dans l'acétate d'éthyle. L'acide *m*-chloroperbenzoïque a été dissous dans le dichlorométhane, lavé trois fois avec une solution tampon phosphate à pH = 7 (pour enlever l'acide benzoïque), séché avec du sulfate de magnésium, filtré, concentré à sec puis recristallisé dans un minimum de dichlorométhane. La paraformaldéhyde a été pompée deux jours à environ 0.2 mmHg en présence de pentoxyde de phosphore (P_2O_5).

Les chromatographies sur couche mince et chromatographies préparatives ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm) 60 F-250 Merck). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution d'acide phosphomolybdique (10% dans l'éthanol) ou dans une solution de molybdate d'ammonium cérique, suivi d'un chauffage sur une plaque chauffante. Les chromatographies-éclair ont été effectuées avec du gel de silice Merck Kieselgel (230-240 mesh).

Les spectres infrarouges ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de chlorure de sodium, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les angles de rotation optique ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (1H , ^{13}C , COSY, COSY Gradient et J-Resolved) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300. Les déplacements chimiques sont rapportés en parties par millions (ppm). Le standard interne est le chloroforme (7.26 ppm) pour la résonance des protons et (77.0 ppm) pour la résonance des carbones-13. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un polarimètre VG Micromass ZAB-2F. Les points de fusion ont été mesurés avec

un appareil Büchi M-50 et n'ont pas été corrigés. L'analyse cristallographique a été faite à l'aide d'un diffractomètre Enraf-Nonius CAD-4. Les abréviations utilisées pour les descriptions de spectres sont données dans le tableau 10 suivant.

Tableau 10. Abréviations utilisées pour les descriptions de spectres.

Abréviation	Signification
$[\alpha]^{23}_D$	Rotation optique à 23°C
δ	Déplacement chimique (en ppm)
d	Doublet
dd	Doublet de doublet
ddd	Doublet de doublet de doublet
dq	Doublet de quadruplet
dt	Doublet de triplet
<i>E</i>	Entgegen (opposé)
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
m	Multiplet
q	Quadruplet
qn	Quintuplet
<i>R</i>	Rectus
RMN ^{13}C	Résonance magnétique nucléaire des carbones-13
RMN ^1H	Résonance magnétique nucléaire des protons
s	Singulet
<i>S</i>	Sinister
SM	Spectre de masse
t	Triplet
Z	Zusammen (ensemble)

2- MODES OPÉRATOIRES

5-[(*p*-Méthoxy)benzyloxy]pent-1-yne (**98**)

À une solution du 4-pentyn-1-ol (**49**, 27.9 mL, 300 mmol) dans le tétrahydrofurane (1.5L) à 0°C, a été ajouté l'hydruure de sodium en dispersion dans l'huile (60%, 13.1 g, 300 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé à température ambiante puis a été agité pendant 30 min. Le chlorure de *p*-méthoxybenzyle (40.48 mL, 299 mmol) a été additionné lentement, suivi de l'iodure de tétra-*n*-butylammonium (4.42 g, 11.9 mmol). Le mélange résultant a été porté à reflux pendant 2 h (la solution est devenue blanche laiteuse), traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (500 mL). Les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 250 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (2 x 250 mL) et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1 x 250 mL). Le produit brut a été dissous dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4, 500 mL) puis de la silice (200 mL) a été additionnée. La suspension résultante a été agitée vigoureusement durant 30 min à température ambiante, traitée avec du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner une huile jaune **98** (57.6 g, 95%).

IR (film, ν cm⁻¹): 3294.4, 2936.2, 2858.2, 1612.1, 1512.9, 1247.4, 1102.4.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.28-7.25 (2H, m) et 6.89-6.87 (2H, m) (CH₃OArH-), 4.44 (2H, s, -ArCH₂O-), 3.81 (3H, s, -ArOCH₃), 3.55 (2H, t, J = 6.0 Hz, PMBOCH₂-), 2.31 (2H, td, J = 7.0, 3.0 Hz, -CH₂C≡), 1.94 (1H, t, J = 3.0 Hz, ≡CH), 1.82 (2H, qn, J = 6.5 Hz, -CH₂CH₂O-).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 159.16, 130.56, 129.26, 113.77, 84.03, 72.64, 68.41, 55.29, 28.66, 15.28.

SM (*m/e*): 204 (M⁺).

Masse exacte pour $C_{13}H_{16}O_2$ (M^+) théorique: 204.1150; expérimentale: 204.1154 ± 0.0006 .

6-[(*p*-Méthoxy)benzyloxy]hex-2-ynoate d'éthyle (99)

À une solution de l'alcyne **98** (6.49 g, 31.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (320 mL) à -78°C , a été ajoutée une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (1.6 M, 25.8 mL, 41.3 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 30 min à -78°C , réchauffé 1.5 h à -25°C , puis le chloroformate d'éthyle (7.59 mL, 79.4 mmol) a été addionné. Le mélange résultant a été agité 30 min à -25°C , réchauffé à température ambiante puis agité 1 h. Une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (150 mL) a été ajoutée. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80) pour donner une huile jaune **99** (7.29 g, 83%).

IR (film, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3397.1, 2938.0, 2862.1, 2234.4, 1708.7, 1256.2, 1175.1, 1076.3.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.27-7.24 (2H, m) et 6.89-6.86 (2H, m) (CH_3OArH -), 4.43 (2H, s, $-\text{ArCH}_2\text{O}$ -), 4.21 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.80 (3H, s, $-\text{ArOCH}_3$), 3.53 (2H, t, $J = 6.5\text{ Hz}$, PMBOCH_2 -), 2.45 (2H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 1.85 (2H, qn, $J = 6.5\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 1.30 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 158.87, 153.33, 130.00, 128.88, 113.39, 88.32, 72.27, 67.60, 61.38, 54.79, 27.48, 15.21, 13.67.

SM (m/e): 276 (M^+).

Masse exacte pour $C_{16}H_{20}O_4$ (M^+) théorique: 276.1361; expérimentale: 276.1354 ± 0.0008 .

(Z)-6-(p-Méthoxy)benzyloxy-2-méthoxyméthyl-3-méthylhex-2-énoate d'éthyle

(100)

À une suspension d'iodure de cuivre (99,99%, 2.40 g, 12.6 mmol) dans le tétrahydrofurane (120 mL) à 0°C, a été ajoutée une solution de méthyllithium dans l'éther (1.4 M, 18.0 mL, 25.2 mmol). Un précipité jaune a été formé. Le mélange réactionnel a été agité à 0°C jusqu'à dissolution complète du précipité. Le mélange résultant a été refroidi à -78°C puis a été additionnée, à l'aide d'une canule, une solution préalablement refroidie de l'ester acétylénique **99** (3.48 g, 12.6 mmol) dans le tétrahydrofurane (15 mL, + 2 x 7 mL pour rincer). Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h. à -78°C puis a été ajouté l'iodure de diméthyléther (2.45 mL, 28.95 mmol). La solution résultante a été agitée durant 5 min à -78°C et réchauffée à 0°C. Après 4 h d'agitation, une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (100 mL) a été ajoutée et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 100 mL) puis avec de l'acétate d'éthyle (1 x 100 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut (mélange Z/E = 9:1) a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (7:83 à 20:80) pour donner une huile jaune **100** (3.47 g, 82%; 87% rendement corrigé après récupération du produit de départ **99**).

IR (film, ν cm⁻¹): 3401.5, 2978-2866, 1711.0, 1247.0, 1094.5, 1049.5.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.23-7.22 (2H, m) et 6.88-6.85 (2H, m) (CH₃OArH-), 4.42 (2H, s, ArCH₂O-), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz, -CH₂CH₃), 4.15 (2H, s, -CH₂OCH₃), 3.80 (3H, s, -ArOCH₃), 3.46 (2H, t, J = 6.5 Hz, PMBOCH₂-), 3.31 (2H, s, -CH₂OCH₃), 2.41 (2H, t, J = 8.0 Hz, -CH₂C(CH₃)=), 2.04 (3H, s, -C(CH₃)=, isomère E minoritaire), 1.89 (3H, s, -C(CH₃)=, isomère Z majoritaire), 1.86-1.73 (2H, m, -CH₂CH₂O-), 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz, -CH₂CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 168.5, 159.06, 151.28, 130.63, 129.13, 125.99, 113.64, 72.58, 69.78, 69.10, 60.25, 57.90, 55.16, 33.33, 28.36, 19.77, 14.17.

SM (*m/e*): 304 (M^+).

Masse exacte pour $C_{19}H_{28}O_5$ (M^+) théorique: 304.167; expérimentale: 304.1671 ± 0.0009 .

(Z)-6-(p-Méthoxy)benzyloxy-2-méthoxyméthyl-3-méthylhex-2-én-1-ol (101)

À une solution d'un mélange d'ester (*Z/E* = 9:1) **100** (29.9 g, 88.8 mmol) dans un mélange d'hexanes (400 mL) et de dichlorométhane (800 mL) à -78°C , a été additionnée une solution de l'hydruure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 270 mL, 266 mmol). Le mélange a été agité à -78°C pendant 70 min, puis du méthanol (93 mL) a été ajouté lentement. Le mélange résultant a été réchauffé à température ambiante puis dilué avec de l'éther (650 L). Une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (185 mL) a été ajoutée, suivie du sulfate de magnésium (205 g). La suspension a été agitée durant 2 à 3 min puis filtrée sur colonne de gel de silice (1 cm) en éluant avec de l'éther puis de l'acétate d'éthyle. Le filtrat a été concentré sous pression réduite et a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80 à 60:40) pour donner une huile jaune **101** (23.6 g, 90%).

IR (film, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3442.3, 2931.2, 2865.9, 1512.9, 1247.2, 1178.3, 1091.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.27 - 7.24 (2H, m) et 6.88 - 6.86 (2H, m, $\text{CH}_3\text{OArH-}$), 4.42 (2H, s, $\text{ArCH}_2\text{O-}$), 4.20 (2H, s large, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.07 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.80 (3H, s, $-\text{ArOCH}_3$), 3.42 (2H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$, PMBOCH_2-), 3.34 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 2.52 (1H, s large, $-\text{OH}$), 2.26 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.75 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.77-1.66 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 159.06, 137.67, 130.25, 130.13, 129.19, 113.64, 72.30, 71.69, 68.80, 61.05, 58.08, 55.10, 30.43, 27.92, 18.03.

SM (*m/e*): 294 (M^+).

Masse exacte pour $C_{17}H_{26}O_4$ (M^+) théorique: 294.1831; expérimentale: 294.1827 ± 0.0009 .

(Z)-5-(*tert*-Butyl)diméthylsilyloxyméthyl-6-méthoxy-4-méthylhex-4-én-1-ol (103)

À une solution de l'alcool allylique **101** (5.67 g, 19.3 mmol) dans le tétrahydrofurane (400 mL) à 0°C ont été additionnés l'imidazole (6.56 g, 96.3 mmol) et le *t*-butylchlorodiméthylsilane (11.6 g, 77.0 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à 0°C durant 3 h, puis traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (400 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (4 x 250 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur une colonne de gel de silice (1 cm) en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat a été concentré sous pression réduite pour donner une huile jaune **102**. Le produit brut **102** a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction. Cependant, pour fins de caractérisation, une petite quantité de produit a été purifiée par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60) pour donner une huile jaune **102**.

IR (film, ν cm⁻¹): 3452.4, 2931.5, 2867.4, 1249.8, 1094.5, 839.5.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.25 (2H, d, *J* = 8.5 Hz) et 6.87 (2H, d, *J* = 8.5 Hz)(ArH-), 4.42 (2H, s, ArCH₂O-), 4.21 (2H, s, -CH₂OTBDMS), 4.00 (2H, s, -CH₂OCH₃), 3.79 (3H, s, -ArOCH₃), 3.42 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, PMBOCH₂-), 3.29 (2H, s, -CH₂OCH₃), 2.22 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, -CH₂C(CH₃)=), 1.78 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.71 (2H, qn, *J* = 6.5 Hz, -CH₂CH₂O-), 0.90 (9H, s, -C(CH₃)₃), 0.07 (6H, s, -Si(CH₃)₂-).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 158.99, 137.96, 130.56, 130.00, 129.03, 113.59, 72.29, 69.47, 69.11, 60.02, 57.59, 55.08, 30.78, 28.48, 25.92, 25.56, 18.36, -5.42.

SM (*m/e*): 376 (*M*⁺ - CH₂OH), 351 (*M*⁺ - C₄H₉).

Masse exacte pour C₂₃H₄₀O₄Si (*M*⁺ - C₄H₉) théorique: 351.1991; expérimentale: 351.1997 ± 0.0010.

À une solution du produit brut **102** dans un mélange de dichlorométhane (190 mL) et d'eau (11 mL) à température ambiante, a été additionné le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (4.81 g, 21.2 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à

température ambiante pendant 4 h, traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (20 mL). Le mélange résultant a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80 à 50:50) pour donner une huile jaune **103** (4.08 g, 73% pour 2 étapes).

IR (film, ν cm^{-1}): 3440.2, 2928.1, 1255.1, 1062.3, 836.4.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.21 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 3.97 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.54 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.29 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 2.31 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.76 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.68 (2H, qn, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 0.90 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (6H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 138.90, 129.88, 69.56, 60.82, 60.14, 57.65, 30.16, 29.97, 25.86, 18.33, 17.90, -5.47.

SM (m/e): 243 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$), 241 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$).

Masse exacte pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$) théorique: 243.1780; expérimentale: 243.1775 ± 0.0007 .

(Z)-5-(tert-Butyl)diméthylsilyloxyméthyl-6-méthoxy-4-méthylhex-4-énal (104)

À une solution de chlorure d'oxalyle (3.26 mL, 34.0 mmol) dans le dichlorométhane (150 mL) à -78°C , a été additionné le diméthylsulfoxyde (5.27 mL, 74.2 mmol). Le mélange résultant a été agité 1 h à -78°C , puis a été ajoutée, à l'aide d'une canule, une solution préalablement refroidie de l'alcool **103** (8.92 g, 30.9 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL, + 2 x 10 mL pour rincer). Le mélange réactionnel a été agité à -78°C pendant 1.5 h puis a été ajoutée la *N,N,N*-triéthylamine (21.6 mL, 155 mmol). La solution résultant a été agitée 1 h additionnelle à -78°C . Après 15 h d'agitation à température ambiante, de l'eau (100 mL) a été additionnée puis les phases ont été séparées. Le phase aqueuse ont été extraites avec du dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse de bisulfite de sodium (10%, 2 x 100 mL), séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par

chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80 à 40:60) pour donner une huile jaune **104** (8.24 g, 93%).

IR (film, ν cm^{-1}): 2955-2820, 1726.9, 1255.3, 1062.2, 837.6.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.72 (1H, s, $-\text{CHO}$), 4.13 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 3.92 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.23 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2.51-2.39 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}_2\text{CHO}$), 1.72 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 0.84 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.01 (6H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 201.49, 136.41, 130.94, 69.35, 60.08, 57.66, 42.67, 26.55, 25.80, 18.18, -5.56.

SM (m/e): 255 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 241 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$).

Masse exacte pour $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$) théorique: 255.1780; expérimentale: 255.1775 ± 0.0008 .

[3(2R,3S),4R]-4-Benzyl-3-[(Z)-7-(tert-butyl)diméthylsilyloxyméthyl-2,6-diméthyl-3-hydroxy-8-méthoxyoct-6-énol]-2-oxazolidinone (105)

À une solution d'oxazolidinone **57** (9.69 g, 41.6 mmol) dans le dichlorométhane (100 mL) à 0°C a été ajouté le trifluorométhanesulfonate de di-*n*-butylbore (12.0 mL, 47.8 mmol). Le mélange a été agité durant 15 min à 0°C puis a été additionnée la *N,N,N*-triéthylamine (7.53 mL, 54.0 mmol). Le mélange résultant a été agité à 0°C pendant 30 min et a été refroidi à -78°C. Une solution préalablement refroidie de l'aldéhyde **104** (12.5 g, 43.7 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL, 3 x 7 ml pour rincer) a été additionnée à l'aide d'une canule. Le mélange résultant a été agité à -78°C durant 2 h puis ont été additionnés une solution aqueuse de tampon phosphate (pH=7, 75 mL) et du méthanol (165 mL) à -78°C. Le mélange a été réchauffé à 0°C puis a été ajoutée une solution de méthanol (165 mL) et de peroxyde d'hydrogène (30%, 40 mL). L'agitation a été poursuivie durant 30 min à 0°C, puis le mélange a été concentré sous pression réduite. De l'eau (200 mL) et du dichlorométhane (200 mL) ont été ajoutés, puis les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 200 mL). Les phases organiques combinées ont été

lavées avec une solution aqueuse à demi-saturée en bicarbonate de sodium (200 mL), avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (200 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80 à 40:60) pour donner une huile jaune **105** (18.17 g, 84%; 99% après récupération du produit de départ **104**).

$[\alpha]_D^{23}$ -49.0° (c = 1.995, chloroforme).

IR (film, ν cm⁻¹): 3446.1, 2930.9, 1780.9, 1695.2, 1459.9, 1383.4, 1248.4, 1210.5, 1090.0, 1053.8, 841.1.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.36-7.25 (3H, m) et 7.22-7.19 (2H, m)(-ArH), 4.70-4.63 (1H, m, -(Bn)CH-), 4.29 (1H, d, J = 11.0 Hz, -HCHOTBDMS), 4.23-4.15 (2H, m, -(Bn)CHCH₂O-), 4.19 (1H, d, J = 11.0 Hz, -HCHOTBDMS), 4.03 (1H, d, J = 11.0 Hz, -HCHOCH₃), 3.95 (1H, d, J = 11.0 Hz, -HCHOCH₃), 3.84-3.77 (1H, m, -CH(OH)-), 3.80-3.71 (1H, m, -CH(CH₃)-), 3.61 (1H, massif, OH), 3.30 (3H, s, CH₃O-), 3.25 (1H, dd, J = 13.5, 3.5 Hz, -HCHPh), 2.78, (1H, dd, J = 13.5, 9.5 Hz, -HCHPh), 2.49 (1H, dt, J = 13.5, 9.0 Hz, -HCHC(CH₂)=), 2.18 (1H, ddd, J = 13.5, 7.5, 5.5 Hz, -HCHC(CH₃)=), 1.79 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.64-1.56 (2H, m, -CH₂CH(OH)-), 1.25 (3H, d, J = 7.0 Hz, -CH(CH₃)-), 0.91 (9H, s, -C(CH₃)₃), 0.10 (6H, s, -Si(CH₃)₂-).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 176.72, 152.90, 138.78, 135.11, 130.07, 129.38, 128.88, 127.33, 70.16, 69.57, 65.99, 60.14, 57.78, 55.14, 42.91, 37.75, 32.15, 30.41, 29.92, 18.40, 10.08, 11.68, -5.43.

SM (*m/e*): 520 (MH⁺), 488 (M⁺ - OCH₃).

Masse exacte pour C₂₈H₄₅₊₁O₆NSi (MH⁺) théorique: 520.3094; expérimentale: 520.3083 ± 0.0015.

(Z)-(2R,3S)-7-(tert-Butyl)diméthylsilyloxyméthyl-N,8-diméthoxy-3-hydroxy-N,2,6-triméthyl-oct-6-énamide (106)

À une suspension d'hydrochlorure de N,O-diméthylhydroxylamine (6.68 g, 68.4 mmol) dans du dichlorométhane (140 mL) à 0°C, a été ajouté goutte à goutte

(dégagement vigoureux de méthane) une solution de triméthylaluminium dans le toluène (2.0 M, 34.2 mL, 68.4 mmol). La solution résultante a été agitée 1 h à température ambiante puis refroidie à -20°C. Une solution de l'hydroxyimide **105** (16.9 g, 32.6 mmol) dans du dichlorométhane (55 mL, + 3 x 10 mL pour rincer) a été ajoutée à l'aide d'une canule. La solution résultante a été agitée 6 h à température ambiante puis refroidie à 0°C. Une solution aqueuse d'acide tartarique (1.0 M, 200 mL) a été ajoutée à l'aide d'une canule puis le mélange a été fortement agité. La solution résultante a été agitée 1 h à 0°C. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (100 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (45:55 à 65:35) pour fournir une huile jaunâtre **106** (12.3 g, 94%).

$[\alpha]_D^{23}$ -23.9° (c = 2.005, dichlorométhane).

IR (film, ν cm⁻¹): 3450.1, 2933.1, 1654.9, 1463.9, 1254.3, 1091.3, 841.4.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.29 (1H, d, J = 11.0 Hz, -HCHOTBDMS), 4.17 (1H, d, J = 11.0 Hz, -HCHOTBDMS), 4.02 (1H, d, J = 11.0 Hz, -HCHOCH₃), 3.92 (1H, d, J = 11.0 Hz, -HCHOCH₃), 3.69-3.64 (1H, m, -CH(OH)-), 3.68 (3H, s, -N(OCH₃)-), 3.29 (3H, s, CH₃OCH₂-), 3.18 (3H, s, -N(CH₃)-), 2.92-2.80 (1H, m, -CH(CH₃)-), 2.48 (1H, dt, J = 13.0, 8.0 Hz, -HCHC(CH₃)=), 2.14 (1H, dt, J = 13.0, 6.5 Hz, -HCHC(CH₃)=), 1.77 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.58-1.50 (2H, m, -CH₂CH(OH)-), 1.18 (3H, d, J = 7.0 Hz, -CH(CH₃)-), 0.90 (9H, s, -C(CH₃)₃), 0.09 (6H, s, -Si(CH₃)₂-).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 139.14, 129.88, 70.70, 69.62, 61.54, 60.14, 57.84, 40.06, 32.55, 31.99, 30.46, 25.99, 18.46, 18.15, -5.26.

SM (m/e): 356 (M⁺ - C₂H₇O), 346 (M⁺ - C₄H₉).

Masse exacte pour C₂₀H₄₁O₅Si (M⁺ - C₂H₇O) théorique: 356.2257; expérimentale: 356.2266 ± 0.0011.

Masse exacte pour $C_{18}H_{39}O_6Si$ ($M^+ - C_4H_9$) théorique: 346.2050; expérimentale: 346.2042 \pm 0.0010.

(Z)-(2R,3S)-7-(tert-Butyl)diméthylsilyloxyméthyl-N,8-diméthoxy-3-triisopropylsilyloxy-N,2,6-triméthyl-oct-6-énamide (107)

À une solution de l'hydroxyamide **106** (539 mg, 1.38 mmol) dans le dichlorométhane (6 mL) à 0°C ont été ajoutés la 2,6 lutidine (657 μ L, 5.68 mmol) et le trifluorométhane-sulfonate de triisopropylsilyle (856 μ L, 3.19 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 20 min à 0°C à température ambiante. L'excès du trifluorométhane-sulfonate de triisopropylsilyle a été détruit par l'addition d'un mélange de méthanol (0.6 mL) et d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (5 mL). Les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (4 x 5 mL) puis les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (1 x 10 mL), une solution aqueuse de sulfate de sodium (1M, 3 x 10 mL) et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80) pour donner une huile jaunâtre **107** (733 mg, 94%)

$[\alpha]_D^{23} +17.6^\circ$ ($c = 1.830$, dichlorométhane).

IR (film, ν cm^{-1}): 2941.0, 2865.5, 1665.5, 1463.6, 1253.5, 1054.1, 838.0.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 4.21-4.15 (1H, m, $-CH(OTIPS)-$), 4.19 (2H, s, $-CH_2OTBDMS$), 3.97 (2H, s, $-CH_2OCH_3$), 3.68 (3H, s, $-N(OCH_3)-$), 3.28 (3H, s, CH_3OCH_2-), 3.16 (3H, s, $-N(CH_3)-$), 3.02-2.92 (1H, m, $-CH(CH_3)CO-$), 2.23-2.04 (2H, m, $-CH_2C(CH_3)=$), 1.75 (3H, s, $-C(CH_3)=$), 1.65-1.55 (2H, m, $-CH_2CH(OTIPS)-$), 1.20 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $-CH(CH_3)-$), 1.07 (21H, s, $-Si(CH_2CH_3)_3$), 0.89 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 0.06 (6H, s, $-Si(CH_3)_2-$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 137.92, 129.74, 73.80, 68.88, 61.26, 60.06, 57.83, 40.49, 34.89, 32.21, 29.50, 25.97, 18.55, 18.35, 18.28, 13.41, 13.16, -5.29.

SM (m/e): 516 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$).

Masse exacte pour $\text{C}_{29}\text{H}_{61}\text{O}_5\text{Si}_2$ ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$) théorique: 516.3540; expérimentale: 516.3535 ± 0.0015 .

(2Z,8E)-(6S,7S)-3,7-Diméthyl-9-iodo-2-méthoxyméthyl-6-(triisopropylsilyloxy)nona-2,8-diène-1-ol (110)

À une solution de l'amide **107** (387 mg, 0.69 mmol) dans le tétrahydrofurane (6.1 mL) à -78°C , a été ajoutée une solution de l'hydruure de diisobutylammonium dans le toluène (1.5 M, 2.30 mL, 3.46 mmol). Le mélange résultant a été agité à -78°C durant 1 h puis de l'acétone (200 μL) a été additionnée. Le mélange a été agité 5 min additionnelles à -78°C . La solution résultante a été ajoutée dans une solution d'hexanes (7 mL) et d'acide tartrique (1.0 M, 11 mL) sous forte agitation. Après 30 min d'agitation, de l'éther (10 mL) a été additionné puis les phases ont été séparés. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 6 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (15 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **108** a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction. Cependant, pour fins de caractérisation, une petite quantité de produit a été purifiée par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80) pour donner une huile jaune **108**.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} -17.6^\circ$ ($c = 2.010$, dichlorométhane).

IR (film, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2943.0, 2865.6, 1729.4, 1464.0, 1055.2, 841.2.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.85 (1H, s, $-\text{CHO}$), 4.31 (1H, td, $J = 6.5, 3.0 \text{ Hz}$, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 4.17 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 3.98 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.30 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 2.51 (1H, qd, $J = 7.0, 3.0 \text{ Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$), 2.22-2.00 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.78 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.72-1.55 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 1.09 (3H,

d, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$), 1.05 (21H, s, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.90 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (6H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 205.18, 137.37, 130.26, 72.99, 69.15, 60.11, 57.95, 50.96, 33.40, 30.85, 25.99, 18.64, 18.17, 12.83, 7.42, -5.33.

SM (m/e): 457 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$), 443 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$).

Masse exacte pour $\text{C}_{27}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}_2$ ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$) théorique: 457.3169; expérimentale: 457.3160 ± 0.0013 .

À une suspension de chlorure de chrome (II) (préséché à chaud sous azote, 850 mg, 6.9 mmol) dans le tétrahydrofurane (2.3 mL) à température ambiante, a été ajoutée une solution de l'aldéhyde brut **108** et d'iodoforme (815 mg, 2.07 mmol) dans le 1,4-dioxane (4 mL, + 2 x 0.3 mL pour rincer). La solution a été agitée 30 min à température ambiante, traitée avec de l'éther (8 mL) et une solution aqueuse à demi saturée en chlorure de sodium (12 mL) puis les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été saturée en chlorure de sodium et a été extraite avec de l'éther (3 x 6 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **109** a été utilisé sans purification. Cependant, pour fins de caractérisation, une petite quantité de produit a été purifiée par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétone et de toluène (7:93) pour donner une huile jaune **109**.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.66 (1H, dd, $J = 14.5, 7.1$ Hz, $-\text{CH}=\text{CHI}$), 6.01 (1H, dd, $J = 14.8, 0.5$ Hz, $=\text{CHI}$), 4.18 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 3.98 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.76 (1H, td, $J = 6.0, 3.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 3.31 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 2.42 (1H, qnd, $J = 7.1, 3.2$ Hz, $-(\text{CH}_3)\text{CHCH}=\text{}$), 2.22-1.98 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.77 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.60-1.41 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 1.07 (21 H, s, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.99 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $-(\text{CH}_3)\text{CHCH}=\text{}$), 0.91 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{CH}=\text{}$), 0.07 (6H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 149.30, 138.12, 129.84, 76.00, 74.77, 69.14, 60.16, 57.95, 45.21, 32.91, 30.90, 26.00, 18.68, 18.48, 18.29, 12.99, -5.26.

À une solution de l'alcool brut protégé **109** dans le méthanol (6.9 mL) à température ambiante a été ajouté l'acide *p*-toluènesulfonique (13 mg, 0.069 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 30 min à température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 mL), puis concentré sous pression réduite. De l'éther (6 mL) et de l'eau (6 mL) ont été ajoutés au résidu. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **110** a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (25:75) pour donner une huile jaune **110** (268 mg, 76 % pour 3 étapes).

$[\alpha]_D^{23}$ -9.9° ($c = 1.120$, dichlorométhane).

IR (film, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3432.4, 2940.8, 2866.9, 1461.3, 1378.9, 1091.5, 675.0.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.61 (1H, dd, $J = 14.5, 7.5$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}$), 5.99 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, $=\text{CH}$), 4.14 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.03 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.73 (1H, td, $J = 6.0, 4.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 3.31 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 2.38 (1H, qd, $J = 7.0, 4.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{}$), 2.31 (1H, large, OH), 2.19-2.00 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.72 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.59-1.38 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 1.04 (21H, s, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.96 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 149.23, 138.15, 129.34, 75.71, 74.88, 71.84, 61.32, 58.25, 45.17, 33.13, 30.63, 18.51, 18.23, 13.47, 12.95.

SM (m/e): 510 (M^+), 467 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$).

Masse exacte pour $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{Si}$ ($(\text{M} - \text{H}_2\text{O})\text{NH}_4^+$) théorique: 510.2264; expérimentale: 510.2259 ± 0.0015 .

Masse exacte pour $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}$ ($(\text{M} - \text{H}_2\text{O})\text{H}^+$) théorique: 493.1999; expérimentale: 493.1994 ± 0.0015 .

(6E,8E,14Z)-(10S,11S)-10,14-Diméthyl-16-hydroxy-15-méthoxyméthyl-3-oxo-11-(triisopropylsilyloxy)hexadéca-6,8,14-triénoate de *tert*-butyle (113)

À une solution de l'iodure **110** (370 mg, 0.73 mmol) et du stannane **111** (537 mg, 1.1 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide dégazé (7.5 mL) a été ajouté le chlorure de bis(acétonitrile)palladium (II) (19 mg, 0.073 mmol). La solution a été redégazée puis agitée durant 2 h à température ambiante. Le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse de d'hydroxyde d'ammonium (10%, 10 mL) et agité jusqu'à ce que la solution devienne claire avec la formation d'un précipité noir, puis de l'éther (5 mL) a été ajouté. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (4 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (15 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85) pour donner une huile jaune **113** (311 mg, 74 %).

$[\alpha]_D^{23}$ -7.0° (c = 1.060, dichlorométhane).

IR (film, ν cm⁻¹): 3446.0, 2942.6, 2866.7, 1736.2, 1715.9, 1462.6, 1368.5, 1251.6, 1151.0, 1093.8, 993.2, 678.0.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.98 (1H, dd, J = 14.5, 10.0 Hz, -CH=CHCH=CH-), 5.94 (1H, dd, J = 14.5, 10.0, -CH=CHCH=CH-), 5.65 (1H, dd, J = 14.5, 7.0 Hz, -CH(CH₃)CH=), 5.50 (1H, dt, J = 14.5, 7.0 Hz, -CH₂CH=), 4.12 (2H, s, -CH₂OH), 4.01 (2H, s, -CH₂OCH₃), 3.70 (1H, q, J = 5.0 Hz, -CH(OTIPS)-), 3.29 (5H, s, -COCH₂CO- et CH₃O-), 2.57 (2H, t, J = 7.0 Hz, -CH₂CH₂CO-), 2.45-2.24 (3H, m, =CHCH₂- et -(CH₃)CHCH=), 2.17 (1H, td, J = 12.5, 6.0 Hz, -HCHC(CH₃)=), 2.05 (1H, td, J = 12.5, 5.5 Hz, HCHC(CH₃)=), 1.70 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.56-1.33 (2H, m, -CH₂CH(OTIPS)-), 1.41 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1.02 (21H, s, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.95 (3H, d, J = 6.9 Hz, -(CH₃)CHCH=).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 202.59, 166.42, 138.62, 135.55, 131.65, 129.90, 129.32, 129.04, 81.95, 76.62, 71.93, 61.51, 58.28, 50.68, 43.00, 41.62, 34.00, 30.61, 28.32, 27.97, 26.41, 18.27, 15.06, 12.99.

SM (m/e): 598 (MNH_4^+), 580 (M^+).

Masse exacte pour $\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Si}$ (MNH_4^+) théorique: 598.4503; expérimentale: 598.4505 ± 0.0018 .

(6E,8E,14Z)-(10S,11S)-15-Chlorométhyl-10,14-diméthyl-16-méthoxy-3-oxo-11-(triisopropylsilyloxy)hexadéca-6,8,14-triénoate de *tert*-butyle (118)

À une solution de l'alcool **113** (1.00 g, 1.73 mmol) dans le tétrahydrofurane (17 mL) à température ambiante ont été ajoutés la triphénylphosphine (499 mg, 1.90 mmol) et l'hexachloroacétone (210 μL , 1.38 mmol). Après 40 min à température ambiante, la solution a été traitée avec un mélange d'eau (15 mL) et d'éther (15 mL). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié rapidement par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (5:95) pour donner une huile jaune **118** (956 mg, 92 %). Le chlorure a immédiatement été traité dans les conditions de macrocyclisation.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.07-5.93 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$), 5.67 (1H, dd, $J = 14.5, 7.0$ Hz, $-(\text{CH}_3)\text{CHCH}=\text{CH}-$), 5.54 (1H, dt, $J = 14.5, 7.0$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 4.16 (1H, dAB, $J = 11.0$ Hz, $-\text{HCHCl}$), 4.11 (1H, dAB, $J = 11.0$ Hz, $-\text{HCHCl}$), 3.98 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.79-3.72 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 3.32 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$), 3.30 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 2.60 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.48-2.17 (4H, m, $=\text{CHCH}_2-$, $-(\text{CH}_3)\text{CHCH}=\text{CH}-$ et $-\text{HCHC}(\text{CH}_3)=$), 2.09 (1H, td, $J = 12.5, 5.5$ Hz, $-\text{HCHC}(\text{CH}_3)=$), 1.76 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.67-1.41 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 1.45 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (21H, s, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.99 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$).

(4E,6E,12Z)-(8S,9S,15R)-15-(tert-Butoxy)carbonyl-8,12-diméthyl-13-méthoxyméthyl-9-(triisopropylsilyloxy)cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one et (4E,6E,12Z)-(8S,9S,15S)-15-(tert-Butoxy)carbonyl-8,12-diméthyl-13-méthoxyméthyl-9-(triisopropylsilyloxy)cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one (121)

À une suspension de carbonate de césium (2.71 g, 8.3 mmol) et d'iodure de césium (2.17 g, 8.3 mmol) dans l'acétone (350 mL) à 60°C a été ajoutée durant une période de 15 h (à l'aide d'une pompe seringue) une solution de chlorure **118** (956 mg, 1.60 mmol) dans l'acétone (10 mL). Le mélange réactionnel a été refroidi à température ambiante, concentré sous pression réduite, traité avec de l'eau (300 mL) et de l'éther (160 mL) puis séparé. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 160 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (400 mL), séchées avec sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85) pour donner une huile jaune **121** (749 mg, 83 %; 86 % après récupération du produit de départ **118**; 79 % pour 2 étapes).

$[\alpha]^{23}_D +5.1^\circ$ (c = 1.085 dichlorométhane).

IR (film, ν cm⁻¹): 2942.1, 2886.1, 1732.2, 1710.9, 1643.0, 1367.7, 12484.4, 1144.4, 1092.3, 933.0, 678.0.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) mélange environ 1:1 d'épimères en C15, stéréochimie non-assignée, signaux dédoublés identifiés par une demi-intégration, i.e. H/2: 6.04-5.89 (2H, m, -CH=CHCH=CH-), 5.62-5.44 (2H, m, -CH=CHCH=CH-), 3.90-3.32 (4H, m, -CH₂OCH₃, -CH(OTIPS)- et -COCH(CO₂t-Bu)-), 3.26 (3H/2, s, CH₃O-), 3.23 (3H/2, s, CH₃O-), 2.72-2.14 (8H, m, -(CH₃)CHCH=, -CH₂CH₂CO-, -HCHC(CH₃)= et -CH₂C(CH₂OCH₃)=), 2.00 (1H/2, td, J = 12.5, 4.5 Hz, -HCHC(CH₃)=), 1.90 (1H/2, td, J = 13.0, 5.0 Hz, -HCHC(CH₃)=), 1.70 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.68-1.42 (2H, m, -CH₂CH(OTIPS)-), 1.45 (9H/2, s, -C(CH₃)₃), 1.42 (9H/2, s, -C(CH₃)₃), 1.11-1.05 (24H, m, -Si(CH(CH₃)₂)₃ et -CH(CH₃)CH=).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 207.63, 207.35, 137.74, 137.35, 135.17, 134.73, 133.14, 132.93, 130.35, 130.26, 129.88, 126.24, 125.70, 81.19, 80.99, 77.07, 76.59, 70.59, 70.47, 61.32, 60.87, 57.67, 46.18, 44.55, 40.39, 39.69, 34.63, 33.52, 30.75, 28.91, 28.54, 28.34, 27.96, 18.30, 12.95.

SM (m/e): 562 (M^+).

Masse exacte pour $\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{Si}$ (M^+) théorique: 562.4053; expérimentale: 562.4047 \pm 0.0017.

(4E,6E,12Z)-(8S,9S)-8,12-Diméthyl-13-méthoxyméthyl-9-(triisopropylsilyloxy)cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one (125)

À partir du β -cétoester *t*-butylique 121: À une solution du β -cétoester **121** (745 mg, 1.32 mmol) dans la 2,4,6-collidine (13 mL) à température ambiante, a été ajouté l'iodure de lithium dihydraté (2.38 g, 13.2 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé à 100°C durant 15 h, refroidi à température ambiante puis concentré sous pression réduite (à l'aide de la pompe mécanique) et coévaporé avec du toluène (4 x 15 mL). De l'eau (15 mL) et de l'éther (10 mL) ont été ajoutés au résidu, puis les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (2 x 20 mL), avec une solution de thiosulfate de sodium (1M, 2 x 15 mL) et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1 x 15 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune **125** (439 mg, 72 %).

À partir du β -cétoester méthylique 122: Le protocole précédent a été suivi avec les quantités suivantes: β -cétoester **122** (72 mg, 0.14 mmol), 2,4,6-collidine (1.3 mL), iodure de lithium dihydraté (36 mg, 0.21 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange

d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune **125** (35 mg, 55 %).

À partir de la β -cétosulfone 123: À une solution de β -cétosulfone **123** (44 mg, 0.073 mmol) dans le méthanol (1 mL) à température ambiante, a été ajouté le phosphate monosodique monohydraté (161 mg, 1.17 mmol), puis l'amalgame de sodium (5 %, 340 mg, 0.73 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 1 h puis une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (1 mL) et de l'éther (3 mL) ont été ajoutés. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 X 1 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune **125** (21 mg, 62 %).

$[\alpha]^{23}_D$ -2.8° (c = 1.000, dichlorométhane).

IR (film, ν cm⁻¹): 2942.5, 2865.8, 1709.6, 1462.2, 1101.0, 1062.2, 992.7.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.98 (1H, dd, J = 14.5, 10.0 Hz) et 5.90 (1H, dd, J = 14.5, 10.0 Hz) (-CH=CHCH=CH-), 5.60-5.47 (2H, m, -CH=CHCH=CH-), 3.81 (1H, dAB, J = 10.5, -HCHOCH₃), 3.75 (1H, dAB, J = 10.5, -HCHOCH₃), 3.60 (1H, dt, J = 7.5, 4.0 Hz, -CH(OTIPS)-), 3.24 (3H, s, CH₃O-), 2.49-1.99 (9H, m, -(CH₃)CHCH= et -CH₂CH₂COCH₂CH₂CH=), 2.05-1.99 (2H, m, -CH₂C(CH₃)=), 1.66 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.56-1.48 (2H, m, -CH₂CH(OTIPS)-), 1.05 (21H, s, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.02 (3H, d, J = 7.0 Hz, -(CH₃)CHCH=).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 213.54, 136.28, 134.98, 132.55, 130.02, 129.32, 128.42, 76.55, 71.95, 57.92, 45.07, 44.92, 41.74, 34.21, 30.08, 28.96, 24.92, 18.29, 13.01.

SM (m/e): 462 (M⁺).

Masse exacte pour le C₂₈H₅₀O₃Si (M⁺) théorique: 462.3529; expérimentale: 462.3525 \pm 0.0014.

(4E,6E,12Z)-(8S,9S)-8,12-Diméthyl-13-hydroxyméthyl-9-(triisopropylsilyloxy)cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one (87)

A été agitée une solution de méthyléther **125** (455 mg, 0.98 mmol), d'iodure de sodium (740 mg, 4.9 mmol) et d'éther-15-couronne-5 (975 mg, 4.9 mmol) dans le dichlorométhane (110 mL) sous argon à température ambiante durant 5 min. Le mélange réactionnel a été refroidi à -78°C, puis a été ajoutée une solution de bromodiméthylborane (1.0 M, 6.88 mL, 6.88 mmol) diluée dans du dichlorométhane (10 mL) durant une période de 35 min à l'aide d'une pompe à seringue. Le mélange réactionnel a été agité 10 min à -78°C, puis a été ajouté lentement de l'éther (60 mL). La solution résultante a été agitée 10 min à -78°C, puis réchauffée à température ambiante. Après 20 min d'agitation, ajouté du *N,N*-diméthylformamide (110 mL) et de l'acétate de sodium (1.61 g, 19.7 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 6 h à 55°C puis traité avec de l'eau (200 mL) et extrait avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:5, 4 x 80 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (500 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **135** a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction. Cependant, pour fins de caractérisation, une petite quantité de produit a été purifiée par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85).

$[\alpha]^{23}_D -10.5^\circ$ ($c = 1.000$, dichlorométhane).

IR (film, ν cm^{-1}): 2943.4, 2866.1, 1738.2, 1710.4, 1462.6, 1230.5, 1103.7, 1062.8, 994.0.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.02 (1H, dd, $J = 14.5, 10.5$ Hz) et 5.92 (1H, dd, $J = 14.5, 10.5$ Hz)(-CH=CHCH=CH-), 5.63-5.36 (1H, m, =CHCH₂-), 5.54 (1H, dd, $J = 14.5, 8.5$, -(CH₃)CHCH=), 4.50 (2H, s, CH₃CO₂CH₂-), 3.64 (1H, dt, $J = 7.5, 4.0$ Hz, -CH(OTIPS)-), 2.49-2.03 (11H, m, -CH₂CH₂COCH₂CH₂CH=, -CH₂C(CH₃)= et -(CH₃)CHCH=), 2.03 (3H, s, CH₃CO₂-), 1.68 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.57-1.50 (2H, m, -CH₂CH(OTIPS)-), 1.07 (21H, s, -Si(CH₂(CH₃)₂)₃), 1.05 (3H, d, $J = 7.0$, -(CH₃)CHCH=).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 213.16, 171.27, 137.89, 135.05, 132.60, 129.97, 129.33, 126.21, 76.43, 63.51, 45.04, 44.71, 41.80, 33.96, 30.08, 28.97, 24.16, 21.07, 18.30, 12.95.

SM (m/e): 490 (M^+).

Masse exacte pour $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}$ (M^+) théorique: 490.3478; expérimentale: 490.3481 \pm 0.0014.

À une solution de l'acétate brut **135** dans le méthanol (20 mL) à température ambiante a été additionné le carbonate de potassium (3.40 g, 24.5 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h, traité avec de l'eau (20 mL), et concentré sous pression réduite. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80 à 40:60) pour donner une huile jaune **87** (330 mg, 75 % pour deux étapes).

$[\alpha]_D^{23}$ -4.7° ($c = 1.000$, dichlorométhane).

IR (film, ν cm^{-1}): 3430.5, 2943.5, 2866.2, 1707.2, 1458.3, 1103.1, 1062.4, 992.7, 677.8.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.01 (1H, dd, $J = 14.5, 10.5$ Hz) et 5.92 (1H, dd, $J = 14.5, 10.5$ Hz) ($-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$), 5.60-5.55 (1H, m, $=\text{CHCH}_2-$), 5.52 (1H, dd, $J = 14.5, 9.0$ Hz, $-(\text{CH}_3)\text{CHCH}=\text{}$), 4.06 (1H, dAB, $J = 12.0$ Hz, $-\text{HCHOH}$), 4.02 (1H, dAB, $J = 12.0$ Hz, $-\text{HCHOH}$), 3.62 (1H, dt, $J = 7.5, 3.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 2.49-2.12 (9H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ et $-(\text{CH}_3)\text{CHCH}=\text{}$), 2.05-1.99 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.69 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.56-1.48 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTIPS})$ et $-\text{OH}$), 1.07 (21H, s, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.04 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $-(\text{CH}_3)\text{CHCH}=\text{}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 213.58, 135.23, 134.97, 132.52, 131.09, 129.99, 129.34, 76.48, 61.86, 45.04, 41.80, 34.18, 30.05, 28.84, 24.40, 18.25, 12.88.

SM (*m/e*): 430 ($M^+ - H_2O$).

Masse exacte pour $C_{27}H_{48}O_3Si$ ($M^+ - H_2O$) théorique: 430.3267; expérimentale: 430.3273 ± 0.0013 .

(4E,6E,12Z)-(8S,9S)-8,12-Diméthyl-13-formyl-9-(triisopropylsilyloxy)cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one (77)

À une solution de l'alcool **87** (1.78 g, 3.96 mmol) dans le dichlorométhane (41 mL) à température ambiante a été ajouté le periodinane de Dess-Martin (2.02 g, 4.76 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 20 min puis traité avec de l'éther (60 mL), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (30 mL) et du thiosulfate de sodium (2.3 g, 14.5 mmol). Le mélange réactionnel a été agité jusqu'à l'obtention d'une solution homogène (15 min) à température ambiante. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (1 x 50 mL), puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1 x 50 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été recristallisé dans un minimum d'hexanes chaud pour donner un solide blanc **77** (1.56 g, 88 %).

$[\alpha]_D^{23} +2.8^\circ$ ($c = 1.000$, dichlorométhane).

IR (film, ν cm^{-1}): 2944.1, 2866.3, 1711.1, 1667.1, 1463.6, 1099.8, 1062.4, 994.5.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 10.05 (1H, s, -CHO), 6.03 (1H, dd, $J = 14.5, 10.5$ Hz) et 5.93 (1H, dd, $J = 14.5, 10.5$ Hz)(-CH=CHCH=CH-), 5.59 (1H, dd, $J = 14.5, 8.0$ Hz, -(CH₃)CHCH=), 5.63-5.53 (1H, m, =CHCH₂-), 3.75 (1H, dt, $J = 7.5, 4.0$ Hz, -CH(OTIPS), 2.51-2.06 (11H, m, -CH₂CH₂COCH₂CH₂CH=, -CH₂C(CH₃)= et -(CH₃)CHCH=), 2.14 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.66-1.59 (2H, m, -CH₂CH(OTIPS), 1.09 (21H, s, -Si(CH₂(CH₃)₂)₃), 1.07 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, -(CH₃)CHCH=).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 221.47, 191.34, 159.54, 135.74, 134.58, 132.48, 130.19, 129.65, 75.89, 45.06, 44.51, 41.26, 32.72, 30.86, 30.11, 19.72, 18.29, 18.14, 17.49, 12.93.

SM (*m/e*): 446 (M^+).

Masse exacte pour $C_{27}H_{46}O_3Si$ (M^+) théorique: 446.3216; expérimentale: 446.3222 ± 0.0013 .

(1S,2S,8S,11S,12S,13S)-1,12-Diméthyl-2-formyl-13-(triisopropylsilyloxy)tricyclo[9.4.0.0^{2,8}]pentadéc-9-én-5-one (78) et (3S,11R)-17,19-dinor-8-épi-11-hydroxy-3-(triisopropylsilyloxy)aphidicol-6-én-16-one (88)

À un tube de pyrex préconditionné (lavé avec une solution saturée en hydroxyde d'ammonium, rincé trois fois à l'eau distillée, rincé trois fois à l'acétone distillée, puis séché à la flamme, sous vide) a été ajouté l'aldéhyde macrocyclique **77** (50 mg, 0.11 mmol) puis le toluène (2 mL, ajouté en rinçant les parois du tube). La solution résultante a été dégazée par quatre cycles de gel (sous azote gazeux, dans l'azote liquide) et de dégel lent (sous vide). De la *N,N,N*-triéthylamine (47 μ L, 0.34 mmol) a été ajoutée puis le tube a été plongé dans l'azote liquide. Une fois la solution gelée, le tube a été scellé sous vide à la flamme puis réchauffé lentement à température ambiante et finalement chauffé 30 h à 220°C. Le tube a été refroidi à température ambiante, cassé, vidé dans un ballon et rincé avec de l'éther (4 x 2 mL). La solution a été concentrée sous pression réduite, puis le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune (41 mg de tétracycle **88**, 81%, et 4 mg de tricycle **78**, 8%).

Aldéhyde tricycle 78:

IR (film, ν cm^{-1}): 2940, 2865, 1710, 1665.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 9.45 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, $-CH=O$), 5.91 (2H, mAB, $-CH=CH-$), 3.28 (1H, td, $J = 10.0, 5.0$ Hz, $-CH(OTIPS)-$), 2.60-0.80 (15H, m, autres CH et CH_2), 1.07 (3H, d, $J = 8.0$ Hz, $-CH(CH_3)-$), 1.06 (21H, s, $-Si(CH_2CH_2CH_3)_3$), 0.86 (3H, s, $-(CH_3)C(CH_2)-$).

SM (*m/e*): 446 (M^+), 403 ($M^+ - C_3H_7$).

Masse exacte pour $C_{27}H_{46}O_3Si$ (M^+) théorique: 446.3216; expérimentale: 446.3213 \pm 0.0013.

Tétracycle 88:

$[\alpha]^{23}_D$ -66.8° (c = 0.650, chloroforme).

IR (film, ν cm^{-1}): 3440, 2940, 2865, 1710.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 5.69 (1H, dAB, J = 9.5 Hz) et 5.64 (1H, dmAB, J = 9.5 Hz)(-CH=CH-), 4.35 (1H, d large, J = 4.5 Hz, -CH(OH)-), 3.30 (1H, td, J = 9.5, 5.0 Hz, -CH(OTIPS)-), 2.69 (1H, t, J = 5.5 Hz, -HCHC(=O)-), 2.55 (1H, t large, J = 9.5 Hz), 2.49-2.26 (3H, m), 2.06 (1H, dd, J = 14.0, 10.0 Hz), 1.81-1.72 (2H, m) et 1.71-0.80 (7H, m)(autres CH et CH_2), 1.08 (21H, s, -Si(CH(CH_3) $_2$) $_3$), 1.07 (3H, d, J = 8.5 Hz, -CH(CH_3)-), 0.93 (3H, s, -(CH_3)C(CH_2)-).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 214.43, 132.93, 78.93, 77.56, 57.09, 49.44, 46.78, 41.17, 40.17, 38.31, 35.32, 31.17, 30.71, 27.11, 18.32, 17.59, 12.92.

SM (m/e): 403 (M^+ - C_3H_7).

Masse exacte pour $C_{24}H_{39}O_3Si$ (M^+ - C_3H_7) théorique: 403.2668; expérimentale: 403.2665 \pm 0.0012.

(6E,8E,14Z)-(10S,11S)-10,14-Diméthyl-15-(tert-Butyl)diméthylsilyloxyméthyl-16-méthoxy-3-oxo-11-(triisopropylsilyloxy)hexadéca-6,8,14-triénoate de méthyle (117)

À une solution de l'iodure **109** (485 mg, 0.78 mmol) et du stannane **116** (680 mg, 1.53 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide dégazé (8.0 mL) a été ajouté le chlorure de bis(acétonitrile)palladium (II) (20 mg, 0.078 mmol). La solution a été redégazée puis agitée durant 4 h à température ambiante. Le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse de d'hydroxyde d'ammonium (10%, 5 mL) puis agité jusqu'à ce que la solution devienne claire avec la formation d'un précipité noir. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (4 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (15 mL), séchées avec du sulfate de magnésium,

filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (5:95) pour donner une huile jaune **117** (397 mg, 78 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.08-5.91 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$), 5.74 (1H, dd, $J = 14.5, 6.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{}$), 5.53 (1H, dt, $J = 14.5, 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 4.18 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 3.97 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.77-3.72 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 3.74 (3H, s, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$), 3.45 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$), 3.30 (3H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 2.64 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.48-2.01 (5H, m, $=\text{CHCH}_2-$, $-(\text{CH}_3)\text{CHCH}=\text{}$ et $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.65 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.53-1.39 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 1.08 (21H, s, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.99 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $-(\text{CH}_3)\text{CHCH}=\text{}$), 0.90 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (6H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$).

(6E,8E,14Z)-(10S,11S)-10,14-Diméthyl-16-hydroxy-15-méthoxyméthyl-3-oxo-11-(triisopropylsilyloxy)hexadéca-6,8,14-triénoate de méthyle (114)

À une solution de l'alcool protégé **117** (397 mg, 0.61) dans le méthanol (6 mL) à température ambiante a été ajouté l'acide *p*-toluènesulfonique (12 mg, 0.061 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 20 min à température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 mL), puis concentré sous pression réduite. De l'éther (6 mL) et de l'eau (6 mL) ont été ajoutés au résidu. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **114** a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (25:75) pour donner une huile jaune **114** (294 mg, 90 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.10-5.94 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$), 5.71 (1H, dd, $J = 14.5, 6.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{}$), 5.54 (1H, dt, $J = 14.5, 6.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 4.18 (2H, d, $J = 4.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.07 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.77-3.72 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$).

), 3.74 (3H, s, -C(=O)OCH₃), 3.45 (2H, s, -COCH₂CO-), 3.35 (3H, s, -CH₂OCH₃), 2.64 (2H, t, J = 7.5 Hz, -CH₂CH₂CO-), 2.44-2.05 (5H, m, =CHCH₂-, -(CH₃)CHCH= et -CH₂C(CH₃)=), 1.74 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.59-1.41 (2H, m, -CH₂CH(OTIPS)-), 1.07 (21H, s, -Si(CH₂(CH₃)₂)₃), 0.99 (3H, d, J = 7.0 Hz, -(CH₃)CHCH=).

(6E,8E,14Z)-(10S,11S)-10,14-Diméthyl-15-chlorométhyl-16-méthoxy-3-oxo-11-(triisopropylsilyloxy)hexadéca-6,8,14-triénoate de méthyle (119)

À une solution de l'alcool **114** (294 mg, 0.55 mmol) dans le tétrahydrofurane (6 mL) à température ambiante ont été ajoutés la triphénylphosphine (157 mg, 0.60 mmol) et l'hexachloroacétone (66 µL, 0.44 mmol). Après 40 min à température ambiante, la solution a été traitée avec un mélange d'eau (4 mL) et d'éther (4 mL). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 3 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié rapidement par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune **119** (302 mg, 99%). Le chlorure a immédiatement été traité dans les conditions de macrocyclisation.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.10-5.96 (2H, m, -CH=CHCH=CH-), 5.70 (1H, dd, J = 14.5, 7.0 Hz, -(CH₃)CHCH=), 5.55 (1H, dt, J = 14.5, 7.0, -CH₂CH=), 4.18 (1H, dAB, J = 10.5 Hz, -HCHCl), 4.13 (1H, dAB, J = 10.5 Hz, -HCHCl), 4.01 (2H, s, -CH₂OCH₃), 3.78 (1H, q, J = 5.0 Hz, -CH(OTIPS)-), 3.75 (3H, s, -C(=O)OCH₃), 3.46 (2H, s, -COCH₂CO-), 3.32 (3H, s, -CH₂OCH₃), 2.64 (2H, t, J = 7.0 Hz, -CH₂CH₂CO-), 2.48-2.09 (5H, m, =CHCH₂-, -(CH₃)CHCH= et -CH₂C(CH₃)=), 1.68 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.65-1.47 (2H, m, -CH₂CH(OTIPS)-), 1.08 (21H, s, -Si(CH₂(CH₃)₂)₃), 1.02 (3H, d, J = 6.5 Hz, -CH(CH₃)CH=).

**(4E,6E,12Z)-(8S,9S,15R)-8,12-Diméthyl-15-méthoxycarbonyl-13-méthoxyméthyl-9-(triisopropylsilyloxy)cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one et
(4E,6E,12Z)-(8S,9S,15S)-8,12-diméthyl-15-méthoxycarbonyl-13-méthoxyméthyl-9-(triisopropylsilyloxy)cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one (122)**

À une suspension de carbonate de césium (885 mg, 2.7 mmol) et d'iodure de césium (141 mg, 2.7 mmol) dans l'acétone (100 mL) à 60°C a été ajouté durant une période de 15 h (à l'aide d'une pompe seringue) une solution de chlorure **119** (302 mg, 0.54 mmol) dans l'acétone (10 mL). Le mélange réactionnel a été refroidi à température ambiante, concentré sous pression réduite, traité avec de l'eau (300 mL) et de l'éther (160 mL) puis séparé. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 160 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (400 mL), séchées avec sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85) pour donner une huile jaune **122** (153 mg, 54 %; 55% après récupération du produit de départ **119**; 55% pour 2 étapes).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) mélange environ 1:1 d'épimères en C15, stéréochimie non-assignée, signaux dédoublés identifiés par une demi-intégration, i.e. H/2: 6.08-5.89 (2H, m, -CH=CHCH=CH-), 5.80-5.44 (2H, m, -CH=CHCH=CH-), 3.86-3.17 (2H, m, -CH(OTIPS)- et -COCH(CO₂*t*-Bu)-), 3.77 (2H/2, s, -CH₂OCH₃), 3.71 (2H/2, s, -CH₂OCH₃), 3.69 (3H/2, s, -C(=O)OCH₃), 3.68 (3H/2, s, -C(=O)OCH₃), 3.23 (3H/2, s, -CH₂OCH₃), 3.21 (3H/2, s, -CH₂OCH₃), 2.72-1.93 (8H, m, -(CH₃)CHCH=, -CH₂CH₂CO-, -CH₂C(CH₃)= et -CH₂C(CH₂OCH₃)=), 1.88-1.43 (2H, m, -CH₂CH(OTIPS)-), 1.50 (3H/2, -C(CH₃)=), 1.49 (3H/2, -C(CH₃)=), 1.12-0.93 (24H, m, -Si(CH(CH₃)₂)₃ et -CH(CH₃)CH=).

(5E,7E,13Z)-(9S,10S)-9,13-Diméthyl-15-hydroxy-14-méthoxyméthyl-1-phénylsulfonyl-10-(triisopropylsilyloxy)pentadéca-5,7,13-trién-2-one (115)

À une solution de l'iodure **110** (323 mg, 0.63 mmol) et du stannane **112** (496 mg, 0.94 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide dégazé (7.0 mL) a été ajouté le chlorure de bis(acétonitrile)palladium (II) (16 mg, 0.063 mmol). La solution a été redégazée puis agitée durant 10 h à température ambiante. Le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse de 10% d'hydroxyde d'ammonium (7 mL). Après 30 min d'agitation de l'éther (3 mL) a été ajouté et le mélange a été séparé et extrait avec de l'éther (4 x 3 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (10 mL), séchées avec sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60) pour donner une huile jaune **115** (301 mg, 77 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.88 (2H, dm, J = 7.0 Hz, *o*-ArH), 7.69 (1H, tm, J = 7.0 Hz, *p*-ArH), 7.57 (2H, t, J = 7.0 Hz, *m*-ArH), 6.02 (1H, dd, J = 14.0 Hz, 12.5 Hz, -CH=CHCH=CH-), 5.98 (1H, dd, J = 14.0 Hz, 12.5 Hz, -CH=CHCH=CH-), 5.74 (1H, dd, J = 14.0, 7.0 Hz, -(CH₃)CHCH=), 5.50 (1H, dt, J = 14.0, 7.0 Hz, -CH₂CH=), 4.17 (1H, dAB, J = 5.5 Hz, -HCHOH), 4.15 (1H, dAB, J = 5.5 Hz, -HCHOH), 4.15 (2H, s, -CH₂SO₂-), 4.06 (2H, s, -CH₂OCH₃), 3.74 (1H, q, J = 5.0 Hz, -CH(OTIPS)-), 3.35 (3H, s, CH₃O-), 2.81 (2H, t, J = 7.0 Hz, -CH₂CH₂C(=O)-), 2.50-2.04 (5H, m, =CHCH₂-, -(CH₃)CHCH= et -CH₂C(CH₃)=), 1.74 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.72-1.19 (2H, m, -CH₂CH(OTIPS)-), 1.07 (21H, s, -Si(CH₃)₃), 1.00 (3H, d, J = 7.0 Hz, -(CH₃)CHCH=).

(5E,7E,13Z)-(9S,10S)-14-Chlorométhyl-9,13-diméthyl-15-méthoxy-1-phénylsulfonyl-10-(triisopropylsilyloxy)pentadéca-5,7,13-trién-2-one (120)

À une solution de l'alcool **115** (100 mg, 0.129 mmol) dans le tétrahydrofurane (1.5 mL) à température ambiante, ont été ajoutées la triphénylphosphine (46 mg, 0.18

mmol) et l'hexachloroacétone (20 μ L, 0.13 mmol). Après 30 min à température ambiante, la solution a été traitée avec un mélange d'eau (1.5 mL) et d'éther (1.5 mL). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié rapidement par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90 à 30:70) pour donner une huile jaune **120** (77 mg, 75 %). Le chlorure a immédiatement été traité dans les conditions de macrocyclisation.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.88 (2H, dm, $J = 7.0$ Hz, $o\text{-ArH}$), 7.69 (1H, tm, $J = 7.0$ Hz, $p\text{-ArH}$), 7.57 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, $m\text{-ArH}$), 6.02 (1H, dd, $J = 14.0, 12.5$ Hz) et 5.98 (1H, dd, $J = 14.0, 12.5$ Hz) ($-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$), 5.72 (1H, dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$), 5.52 (1H, dd, $J = 14.0$ Hz, 7.0 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 4.16 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$), 4.15 (1H, dAB, $J = 7.5$ Hz, $-\text{HCHCl}$), 4.10 (1H, dAB, $J = 7.5$ Hz, $-\text{HCHCl}$), 4.01 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.77 (1H, q, $J = 5.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 3.32 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 2.81 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.48-2.07 (5H, m, $=\text{CHCH}_2-$, $-(\text{CH}_3)\text{CHCH}=\text{CH}_2$ et $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.78 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.67-1.44 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 1.01-1.04 (21H, m, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.02 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$).

(4E,6E,12Z)-(8S,9S,15R)-8,12-Diméthyl-13-méthoxyméthyl-15-phénylsulfonyl-9-(triisopropylsilyloxy)cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one et
(4E,6E,12Z)-(8S,9S,15S)-8,12-Diméthyl-13-méthoxyméthyl-15-phénylsulfonyl-9-(triisopropylsilyloxy)cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one (123)

À une suspension de carbonate de césium (200 mg, 0.60 mmol) et d'iodure de césium (160 mg, 0.60 mmol) dans l'acétone (25 mL) à 60°C a été ajoutée durant une période de 15 h (à l'aide d'une pompe seringue) une solution de chlorure **120** (77 mg, 0.12 mmol) dans l'acétone (5 mL). Le mélange réactionnel a été refroidi à température ambiante, concentré sous pression réduite, traité avec de l'eau (30 mL) et de l'éther (30 mL) puis séparé. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3

x 15 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (50 mL), séchées avec sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85) pour donner une huile jaune **123** (45 mg, 62 %; 66 % après récupération du produit de départ **120**; 41% pour 2 étapes).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) mélange environ 1:1 d'épimères en C15, stéréochimie non-assignée, signaux dédoublés identifiés par une demie-intégration, i.e. H/2: 7.98-7.75 (2H, m, *o*-ArH), 7.65-6.97 (3H, m, *m*-ArH et *p*-ArH), 6.11-5.89 (2H, m, =CHCH=), 5.71-5.41 (2H, m, -CH=CHCH=CH-), 4.42 (1H/2, dd, $J = 11.5, 4.0$ Hz, -CH(SO₂Ph)-), 4.21 (1H/2, dd, $J = 9.5, 4.0$ Hz, -CH(SO₂Ph)-), 3.88-3.54 (2H, m), 3.44-3.37 (1H/2, m), 3.15-3.05 (1H/2, m) (-CH₂OCH₃ et -CH(OTIPS)-), 3.23 (3H/2, s, -OCH₃), 3.21 (3H/2, s, OCH₃), 2.88-1.75 (9H, m, -CH(CH₃)CH=, -CH₂CH₂CO-, -CH₂C(CH₃)= et -CH₂C(CH₂OCH₃)=), 1.56-1.43 (2H, m, -CH₂CH(OTIPS)-), 1.56 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.09-1.03 (2H, m, -Si(CH(CH₃)₂)₃ et (3H/2, m, -CH(CH₃)CH=)), 1.00 (3H/2, d, $J = 6.5$ Hz, -CH(CH₃)CH=).

(1E,7Z)-(3S,4S)-8-Chlorométhyl-3,7-diméthyl-1-iodo-9-méthoxy-4-(triisopropylsilyloxy)nona-1,7-diène (126)

À une solution de l'alcool **110** (52.5 mg, 0.12 mmol) dans l'acétonitrile (1 mL) à température ambiante, ont été ajoutés la triphénylphosphine (40 mg, 0.15 mmol) et le tétrachlorure de carbone (115 μL , 1.2 mmol). Après 1 h à température ambiante, du méthanol (100 μL) a été ajouté et le mélange a été agité environ 5 min. La solution a été concentrée à sec, puis de l'éther (2 mL) et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (2 mL) ont été ajoutés. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. De l'acétate d'éthyle (0.5 mL) et de l'hexanes (4.5 mL) ont été ajoutés, puis le mélange a été agité fortement durant 30 min, filtré sur silice (couche

de 1 cm), lavé avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90, 3 x 3 mL) et concentré sous pression réduite pour donner une huile jaune **126** (41 mg, 75 %). Le chlorure a immédiatement été traité dans les conditions de couplage.

(E)-3-Tri(*n*-butyl)stannyl-prop-2-én-1-ol (129)

À l'alcool propargylique (5.0 ml, 85.9 mmol), ont été ajoutés l'hydrure de tri-*n*-butylétain (30.0 ml, 112 mmol) puis l'azabis(isobutyronitrile) (705 mg, 4.3 mmol). La solution résultante a été chauffée 2 h à 80°C lentement puis refroidie et purifiée directement par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (5:95) pour donner une huile jaune **129** (16.57 g, 56%, produit volatil).

IR (film, ν cm⁻¹): 3303.3, 2921.9, 2852.3, 1458.5, 1066.7, 994.4, 661.6.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.16-6.13 (2H, m, -CH=CH-), 4.14-4.11 (2H, m, -CH₂OH), 2.16-2.04 (1H, m, -OH), 1.60-1.41 (6H, m) et 1.35-1.22 (6H, m)((CH₃CH₂-CH₂CH₂)₃Sn-), 1.00-0.75 (15H, m, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₃Sn-).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 147.10, 128.16, 66.24, 29.05, 27.28, 13.66, 9.38.

SM (*m/e*): 291 (M⁺ - C₄H₉).

Masse exacte pour C₁₅H₃₂OSn (M⁺ - C₄H₉) théorique: 291.0771; expérimentale: 291.0767 \pm 0.0008.

(E)-1-Tri(*n*-butyl)stannyl-3-chloroprop-2-ène (130)

À une solution de l'alcool hydrostanylé **129** (8.288 g, 23.9 mmol) dans l'acétonitrile (230 ml) à température ambiante a été ajouté la triphénylphosphine (6.89 g, 26.3 mmol) puis le tétrachlorure de carbone (23.2 mg, 239 mmol). La solution résultante a été agitée à température ambiante durant 1.5 h puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été dissous dans un mélange d'eau (230 mL) et d'éther puis le mélange a été séparé et extrait avec de l'éther (3 x 150 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. De l'acétate d'éthyle (5 mL) et de l'hexanes (50

mL) ont été ajoutés, puis le mélange a été agité fortement durant 30 min, filtré sur silice (couche de 1 cm), lavé avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90, 3 x 10 mL) et concentré sous pression réduite pour donner une huile jaune **130** (16.698 g, 96 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.31 (1H, dt, $J = 19.0, 1.0$ Hz, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$), 6.06 (1H, dt, $J = 19.0, 6.0$ Hz, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$), 4.07 (2H, dd, $J = 6.0, 1.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 1.55 - 1.43 (6H, m) et 1.37 - 1.25 (6H, m) ($(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}-$), 1.03 - 0.79 (15H, m, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}-$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 142.80, 133.74, 47.76, 29.00, 27.25, 13.62, 9.45.

SM (m/e): 309 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$).

Masse exacte pour $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{ClSn}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$) théorique: 309.0432; expérimentale: 309.0430 ± 0.0009 .

(E)-7-Tri(*n*-butyl)stannyl-3-oxohept-6-énoate de *tert*-butyle (111)

À une suspension d'hydruure de sodium (770 mg, 19.3 mmol) dans du tétrahydrofurane (40 ml) à 0°C, a été ajouté l'acétoacétate de *t*-butyle (3.13 mL, 3.89 mmol) goutte à goutte. La solution résultante a été agitée 15 min à 0°C puis une solution *n*-butyllithium dans l'hexane (1.6 M, 12 mL, 19.3 mmol) a été ajoutée. La solution résultante a été agitée 30 min à 0°C (la solution est devenue orangée). Une solution du chlorure **130** (1.38 g, 3.78 mmol) et d'éther-18-couronne-6 (1.00 g, 3.78 mmol) dans du tétrahydrofurane (7 mL + 3 x 1 mL pour rincer) à 0°C a été ajouté à l'aide d'une canule. À la solution résultante a été rajouté l'iodure de sodium (2.83 g, 18.9 mmol) puis le mélange a été agité 3 h à température ambiante. De l'eau (30 ml) et de l'éther (15 mL) ont été ajoutés. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 10 mL) Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (5:95) pour donner une huile **111** (1.588 g, 85%).

IR (film, ν cm^{-1}): 2957.6, 2925.0, 1720.0, 1251.3, 1152.7.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.91-5.89 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 3.31 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$), 2.61 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.39 (2H, t, $J = 7.0, 3.0$ Hz, $=\text{CHCH}_2-$), 1.51-1.41 (6H, m) et 1.35-1.22 (6H, m) ($(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}-$), 1.44 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.97-0.72 (15H, m, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}-$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 202.61, 166.40, 146.68, 128.71, 81.77, 50.65, 41.96, 31.27, 29.04, 27.92, 27.22, 13.67, 9.34.

SM (m/e): 431 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$).

Masse exacte pour $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Sn}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$) théorique: 431.1608; expérimentale: 431.1616 ± 0.0013 .

(E)-7-Tri(*n*-butyl)stannyl-3-oxohept-6-énoate de méthyle (116)

À une suspension d'hydruure de sodium (415 mg, 10.3 mmol) dans du tétrahydrofurane (40 ml) à 0°C , a été ajouté l'acétoacétate de méthyle (1.06 ml, 9.85 mmol) goutte à goutte. La solution résultante a été agitée 10 min à 0°C puis une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (1.4 M, 9.95 ml, 11.3 mmol) a été ajouté. La solution résultante a été agitée 20 min à 0°C (la solution est devenue orangée). Une solution du chlorure **130** (1.80 g, 4.92 mmol) et d'éther 18-couronne-6 (800 mg, 2.95 mmol) dans du tétrahydrofurane (7 ml + 3 x 1 ml pour rincer) à 0°C a été ajoutée, à l'aide d'une canule. À la solution résultante a été rajouté l'iodure de sodium (3.69 g, 24.6 mmol) puis la solution a été agitée 90 min à température ambiante. De l'eau (40 ml) et de l'éther (20 mL) ont été ajoutés. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 20 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile **116** (1.442 g, 64%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.93-5.91 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 3.74 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.47 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$), 2.65 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.48-2.38

(2H, m, =CHCH₂-), 1.53-1.42 (6H, m) et 1.35-1.23 (6H, m)((CH₃CH₂CH₂CH₂)₃Sn-), 0.97-0.75 (15H, m, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₃Sn-).

(E)-5-Tri(*n*-butyl)stannylpent-4-én-1-ol (131)

Au 4-pentyn-1-ol (**49**, 1.2 mL, 12.9 mmol) ont été ajoutés l'hydruure de tri-*n*-butylétain (4.5 mL, 16.8 mmol) puis l'azabis(isobutyronitrile) (106 mg, 0.64 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé à 80°C (lentement) durant 2 h, puis refroidi et purifié directement par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (5:95) pour donner une huile jaune **131** (2.744 g, 57%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.96-5.95 (2H, m, -CH=CH-), 3.66 (2H, 9, J = 5.0 Hz, -CH₂OH), 2.23 (2H, td, J = 7.5, 4.5 Hz, -CH₂CH=), 1.69 (2H, qn, J = 7.5Hz, -CH₂CH₂OH), 1.55-1.43 (6H, m) et 1.36-1.24 (6H, m), (-Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 0.91-0.83 (15H, m, -Sn (CH₂CH₂CH₂CH₃)₃).

(E)-5-Tri(*n*-butyl)stannylpent-4-én-1-al (132)

À une solution de l'alcool **131** dans le dichlorométhane (6.5 mL) à température ambiante ont été ajouté le *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (1.14 g, 9.69 mmol), le tamis moléculaire (4Å, 3.2 g), puis le perrhuténate de tétra-*i*-propylammonium (115 mg, 0.32 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 5 min. Le mélange a été filtré sur colonne de gel de silice (1 cm) puis concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85) pour donner une huile jaune **132** (2.057 g, 85%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 9.78 (1H, d, J = 4.0 Hz, -CHO), 5.97-5.95 (2H, m, -CH=CH-), 2.59-2.42 (4H, m, -CH₂CH₂CHO), 1.60-1.42 (6H, m) et 1.38-1.23 (6H, m) (-Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 1.00-0.74 (15H, m, -Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃).

(E)-1-Phénylsulfonyl-6-[tri(*n*-butyl)stannyl]pent-5-én-2-ol (133)

À une solution de méthylphénylsulfone (1.38 g, 8.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 mL) à -78°C, a été ajoutée une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (1.72 M, 5.37 mL, 9.24 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 15 min à -78°C, puis l'anion a été transféré, à l'aide d'une canule, dans une solution de l'aldéhyde **132** (1.57 g, 4.2 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 mL) à -78°C. La solution résultante a été agitée 10 min à -78°C. Après 20 min d'agitation à température ambiante, une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (10 mL) et de l'éther (5 mL) ont été ajoutés. Les phases ont été séparées, puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétone et d'hexanes (5:95 à 10:90) pour donner une huile jaune **133** (2.01 g, 90%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.93 (2H, dt, J = 7.0, 1.0 Hz, *o*-ArH-), 7.72-7.55 (3H, m, *m*-ArH- et *p*-ArH-), 5.88-5.85 (2H, m, -CH=CH-), 4.22-4.13 (1H, m, -CH(OH)-), 3.32 (1H, d, J = 2.0 Hz, -OH), 3.25-3.20 (2H, m, -CH₂SO₂-), 2.30-2.10 (2H, m, -CH₂CH=), 1.64-1.41 (8H, m) et 1.34-1.22 (6H, m) (-Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃ et -CH₂CH₂CH(OH)-), 0.91-0.81 (15H, m, -Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃).

(E)-1-Phénylsulfonyl-6-[tri(*n*-butyl)stannyl]pent-5-én-2-one (113)

À une solution de l'alcool **133** (2.0 g, 3.78 mmol) dans le dichlorométhane (55 mL) a été ajouté le périodine de Dess-Martin (1.93 g, 4.53 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 1 h, traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (50 mL), puis avec du bisulfite de sodium (8.9 g, 45 mmol). La solution résultante a été agitée durant 30 min puis les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 25 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **113** (1.29

g, 68 %) sous forme d'une huile jaune a été utilisé dans la prochaine étape sans purification nécessaire.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.90-7.85 (2H, m), 7.72-7.66 (1H, m) et 7.63-7.54 (2H, m)(ArH-), 5.94-5.90 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 4.26 (s, $-\text{COCH}_2\text{SO}_2-$), 2.84 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.43-2.36 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 1.53-1.41 (6H, m) et 1.37-1.22 (6H, m) ($-\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, 0.92-0.83 (15H, m, $-\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

5-(Triéthylsilyloxy)pent-1-yne (137)

À une solution du 4-pentyn-1-ol (**49**, 4.66 mL, 50.0 mmole) dans le tétrahydrofurane (250 mL) à température ambiante ont été ajoutés lentement l'imidazole (4.08 g, 60.0 mmole) puis le chlorotriéthylsilane (9.24 mL, 55 mmole), goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 30 min, traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (125 mL) et de l'eau (25 mL). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 125 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune **137** (9.37 g, 94 %).

IR (film, ν cm^{-1}): 3309.7, 2953.8, 2879.4, 1641.8, 1239.0, 1105.7.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.68 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, TESOCH_2-), 2.26 (2H, td, $J = 6.5, 2.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 1.91 (1H, t, $J = 2.5$ Hz, $\equiv\text{CH}$), 1.72 (2H, q, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 0.94 (9H, t, $J = 8.0$ Hz, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.58 (6H, q, $J = 8.0$ Hz, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 84.09, 68.21, 61.08, 31.52, 14.82, 6.71, 4.35.

SM (m/e): 169 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$).

Masse exacte pour $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{OSi}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$) théorique: 169.1049; expérimentale: 169.1048 ± 0.0005 .

6-(Triéthylsilyloxy)hex-2-ynoate d'éthyle (138)

À une solution de l'alcyne **137** (7.23 g, 36.5 mmol) dans le tétrahydrofurane (250 mL) à -78°C, a été ajoutée une solution de *n*-butyllithium dans l'hexanes (1.6 M, 27.4 mL, 43.8 mmole). Le mélange réactionnel a été agité 30 min à -78°C, réchauffé 1.5 h à -20°C puis le chloroformate d'éthyle (10.5 mL, 110 mmol) a été additionné. Le mélange résultant a été agité 30 min à -20°C, réchauffé à température ambiante. Après 1 h d'agitation, une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (200 mL) a été ajoutée et le mélange a été extrait avec de l'éther (3 x 125 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90 à 20:80) pour donner une huile jaune **138** (7.41 g; 75 %).

IR (film, ν cm⁻¹): 2955.1, 2878.9, 1713.4, 1253.2, 1105.8, 1074.6.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.16 (2H, q, J = 7.0 Hz, -CO₂CH₂), 3.64 (2H, t, J = 6.5 Hz, TESOC_H2-), 2.39 (2H, t, J = 6.5 Hz, -CH₂C \equiv), 1.73 (2H, q, J = 6.5 Hz, -CH₂CH₂O-), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 0.90 (9H, t, J = 8.0 Hz, -Si(CH₂CH₃)₃), 0.55 (6H, q, J = 8.0 Hz, -Si(CH₂CH₃)₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 153.70, 88.85, 73.18, 61.62, 60.81, 30.58, 15.12, 13.95, 6.65, 4.29.

SM (*m/e*): (M^+ - C₂H₅) = 241.

Masse exacte pour C₁₂H₂₁O₃Si (M^+ - C₂H₅) théorique: 241.126; expérimentale: 241.1252 \pm 0.0007.

(Z)-5-(*tert*-Butyl)diméthylsilyloxyméthyl-6-(*p*-méthoxy)benzyloxy-4-méthylhex-4-én-1-ol (142)

À une suspension d'iodure de cuivre (99,99%, 354 mg, 1.86 mmol) dans le tétrahydrofurane (15 mL) à 0°C, a été ajouté une solution du méthyllithium dans l'éther (1.4 M, 2.64 mL, 3.69 mmol). Un précipité jaune a été formé. Le mélange

réactionnel a été agité à 0°C jusqu'à dissolution complète du précipité. La solution résultante a été refroidie à -78°C, puis a été additionnée, à l'aide d'une canule, une solution préalablement refroidie de l'ester acétylénique **138** (500 mg, 1.85 mmol) dans le tétrahydrofurane (4 mL + 2 x 0.5 mL pour rincer)(la solution est devenue jaune). Le mélange réactionnel a été agité pendant 1.5 h à -78°C puis une solution de *p*-méthoxybenzyloxychlorométhane (1.04 g, 5.55 mmol) dans le tétrahydrofurane (4 mL, 2 x 0.5 mL) a été ajoutée. La solution résultante a été agitée durant 5 min et réchauffée à 0°C. Après 2 h d'agitation (la solution est devenue claire), une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (25 mL), les phases ont été séparées, puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 15 mL) et avec de l'acétate d'éthyle (1 x 15 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution d'hydroxyde d'ammonium (1 x 15 mL), puis séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune **139** (696 mg, 86% d'un mélange des isomères *Z* et *E*). Le mélange a été utilisé à la réaction suivante. Une petite quantité de l'isomère *Z* majoritaire pur a été isolée et caractérisée.

RMN ¹H de l'isomère majoritaire *Z* (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.25-7.21 (2H, m) et 6.88-6.81 (2H, m) (CH₃OArH-), 4.43 (2H, s, ArCH₂O-), 4.20 (2H, d, J = 6.5 Hz, -OCH₂CH₃), 4.19 (2H, s, -CH₂OPMB), 3.80 (3H, s, -ArOCH₃), 3.62 (2H, t, J = 5.5 Hz, TESPOCH₂-), 2.41-2.35 (2H, mAB, -CH₂C(CH₃)=), 2.04 (3H, s, -C(CH₃)=, isomère *E* minoritaire), 1.86 (3H, s, -C(CH₃)=, isomère *Z* majoritaire), 1.78-1.65 (2H, m, -CH₂CH₂O-), 1.29 (3H, t, J = 6.5 Hz, -OCH₂CH₃), 0.95 (9H, t, J = 7.5 Hz, -Si(CH₂CH₃)₃), 0.59 (6H, q, J = 7.5 Hz, -Si(CH₂CH₃)₃).

À une solution du mélange d'ester *Z* et *E* **139** (696 mg, 1.59 mmol) dans un mélange d'hexanes (11 mL) et de dichlorométhane (5 mL) à -78°C, a été additionnée une solution d'hydruure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 4.78 mL,

4.78 mmol). Le mélange a été agité à -78°C pendant 90 min, puis du méthanol (1.7 mL) a été ajouté lentement. Le mélange résultant a été réchauffé à température ambiante et dilué avec de l'éther (10 mL). Une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (3.5 mL) a été ajoutée, suivie du sulfate de magnésium (3.7 g). La suspension a été agitée durant 2-3 min puis filtrée sur colonne de gel de silice (1 cm) en éluant avec de l'éther et de l'acétate d'éthyle. Le filtrat a été concentré sous pression réduite pour donner une huile jaune. Le produit brut **140** a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction.

À une solution de l'alcool allylique **140** dans le tétrahydrofurane (16 mL) à 0°C ont été additionnés l'imidazole (543 mg, 7.97 mmol) et le *t*-butylchlorodiméthylsilane (961 mg, 6.38 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à 0°C durant 15 h puis traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (16 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (4 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune **141**. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (5:95) pour donner une huile jaune **141** impure. Le produit impur **141** a été utilisé sans autre purification pour la prochaine réaction.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.26 (2H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz) et 6.88 (2H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz)(ArH-), 4.42 (2H, s, $\text{ArCH}_2\text{O-}$), 4.22 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 4.05 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OPMB}$), 3.80 (3H, s, $-\text{ArOCH}_3$), 3.60 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, TESOCH_2-), 2.22-2.16 (2H, mAB, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.75 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.68-1.58 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$), 0.96 (9H, t, $J = 7.5$ Hz, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.89 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.60 (9H, t, $J = 7.5$ Hz, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.07 (6H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$).

À une solution de l'alcool protégé **141** (557 mg, 1.09 mmol) dans le méthanol (11 mL) à température ambiante, a été ajouté le carbonate de potassium (755 mg, 5.46

mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 2 h à température ambiante (après 20 min la solution devient orange), traité avec de l'eau (10 mL) et de l'éther (5 mL) puis concentré sous pression réduite, jusqu'au début de l'évaporation de l'eau. La phase aqueuse résultante a été extraite avec de l'éther (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80) pour donner une huile jaune **142** (259 mg, 35 % pour 4 étapes).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.26 (2H, d, $J = 8.5$) et 6.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)(ArH-), 4.41 (2H, s, ArCH₂O-), 4.24 (2H, s, -CH₂OTBDMS), 4.03 (2H, s, -CH₂OPMB), 3.80 (3H, s, -ArOCH₃), 3.54 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, TESPOCH₂-), 2.32 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, -CH₂C(CH₃)=), 1.73 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.69 (2H, qn, $J = 6.0$ Hz, -CH₂CH₂O-), 0.90 (9H, s, -C(CH₃)₃), 0.07 (6H, s, -Si(CH₃)₂-).

5-[(2-Tétrahydropyranyl)oxy]pent-1-yne (143)

À une solution de 4-pentyn-1-ol (**49**, 40 mL, 430 mmol) dans le dichlorométhane (1.5 L) à température ambiante, ont été ajoutés l'acide *p*-tolunènesulfonique (820 mg, 4.3 mmol) puis le 3,4-dihydro-2*H*-pyrane (51 mL, 559 mmol). Après 3 h d'agitation à température ambiante, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (1 L) a été ajoutée, en plus de bicarbonate de sodium solide (2-3 g). La solution résultante a été fortement agitée. Les phases ont été séparées et la phase organique a été lavée avec de l'eau (1 x 1 L). Les phases aqueuses combinées ont été réextraites avec du dichlorométhane (3 x 600 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium puis filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par distillation (65°C, pompe mécanique, environ 200 μmHg) pour donner une huile jaune **143** (131.35 g, 91%).

IR (film, ν cm^{-1}): 2942.7, 2871.1, 1120.8, 1062.5, 1035.2.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.50 (1H, t, $J = 3.5$ Hz, -OCH(O-)-), 3.80-3.69 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂CH₂O-), 3.44-3.34 (2H, m, -CH₂OTHP), 2.21 (2H, td, $J = 7.0, 2.5$

Hz, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 1.87 (1H, t, $J = 2.5$ Hz, $\equiv\text{CH}$), 1.80-1.36 (8H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv$ et $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 98.48, 83.68, 68.33, 65.49, 61.86, 30.47, 28.47, 25.30, 19.29, 15.14.

SM (m/e): 167 ($\text{M}^+ - \text{H}$).

6-[(2-Tétrahydropyranyl)oxy]hex-2-ynoate d'éthyle (144)

À une solution de l'alcyne **143** (1.41 g, 8.38 mmol) dans le tétrahydrofurane (80 mL) à -78°C , a été ajoutée une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (1.6 M, 6.8 mL, 10.9 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 30 min à -78°C , réchauffé 1.5 h à -25°C , puis le chloroformate d'éthyle (2.4 mL, 25.1 mmol) a été additionné. Le mélange résultant a été agité 30 min à -25°C , réchauffé à température ambiante puis agité 1 h. Une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (50 mL) a été ajoutée. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 25 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85) pour donner une huile jaune **144** (1.93 g, 96 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.59 (1H, t, $J = 3.5$ Hz, $-\text{OCH}(\text{O}-)-$), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.88-3.78 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.53-3.43 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{OTHP}$), 2.47 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 1.87 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\equiv\text{C}-$), 1.83-1.47 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_3$).

(Z)-2-(*p*-Méthoxy)benzyloxyméthyl-3-méthyl-6-[(2-tétrahydropyranyl)oxy]hex-2-én-1-ol (147)

À une suspension d'iodure de cuivre (II) (99,99%, 1.12 g, 5.89 mmol) dans le tétrahydrofurane (40 mL) à 0°C , a été ajoutée une solution de méthyllithium (1.4 M dans l'éther, 8.4 mL, 11.72 mmol). Un précipité jaune a été formé. Le mélange

réactionnel a été agité à 0°C jusqu'à dissolution complète du précipité. Le mélange résultant a été refroidi à -78°C puis une solution préalablement refroidie de l'ester acétylénique **144** (1.41 g, 5.86 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL + 2 x 1 mL pour rincer) a été additionnée à l'aide d'une canule (la solution devient jaune puis verte). Le mélange réactionnel a été agité pendant 1.5 h à -78°C puis a été ajoutée une solution de *p*-méthoxybenzyloxychlorométhane (3.28 g, 17.6 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL, 2 x 1.5 mL pour rincer). La solution résultante a été agitée durant 5 min puis réchauffée à 0°C sur 2 h (après 2 h d'agitation, la solution est devenue claire). Le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (70 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 60 mL) et de l'acétate d'éthyle (1 x 60 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium (10%, 1 x 180 mL), avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (2 x 180 mL), avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1 x 180 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85 à 20:80) pour donner l'alcène tétrasubstitué **145** (mélange des isomères *Z* et *E*) sous forme d'une huile jaune, contaminé par un peu d'alcène trisubstitué **146** (mélange des isomères *Z* et *E*). Le mélange a été utilisé à la réaction suivante. Une petite quantité de l'isomère *Z*-**145** majoritaire pur a été isolée et caractérisée.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.27-7.23 (2H, m) et 6.89-6.84 (2H, m, -ArH), 4.58-4.56 (1H, m, -OCH(O)-), 4.44 (2H, s, -OCH₂Ar), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz, -CH₂CH₃), 4.20 (2H, s, -CH₂OPMB), 3.91-3.72 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂CH₂O-), 3.80 (3H, s, CH₃O-), 3.53-3.38 (2H, m, -CH₂OTHP), 2.42 (2H, td, J = 8.0, 4.0 Hz, -CH₂C(CH₃)=), 1.86 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.84-1.47 (8H, m, -CH₂CH₂CH₂CH₂O- et -CH₂CH₂OTHP), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz, -CH₂CH₃). La présence de l'alcène trisubstitué **146** se caractérise par un doublet (J = 6.5 Hz) à 5.67 ppm.

À une solution du mélange d'esters *Z* et *E*-**145** (et *Z*- et *E*-**146**) dans le dichlorométhane (18 mL) à -78°C, a été ajoutée une solution d'hydruure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 5.3 mL, 5.31 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à -78°C. Après une agitation de 1.5 h, du sulfate de sodium décahydraté (5.7 g, 17.7 mmol) a été ajouté lentement. Le mélange résultant a été réchauffé à température ambiante, filtré sur silice (couche de 1 cm) et lavé avec un mélange d'éther et d'acétate d'éthyle. Le filtrat a été concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50) pour donner une huile jaune **147** (527 mg, 30 % pour 2 étapes).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.30-7.23 (2H, m) et 6.90-6.85 (2H, m)(-ArH), 4.53 (1H, t, J = 3.5 Hz, -OCH(O-)-), 4.46 (2H, s, -OCH₂Ar), 4.30-4.15 (2H, m, -CH₂OPMB), 4.14 (2H, s, -CH₂OH), 3.91-3.78 (1H, m, -CH₂CH₂CH₂HCHO-), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.71 (1H, dt, J = 10.0, 6.0 Hz, -CH₂CH₂CH₂HCHO-), 3.54-3.28 (2H, m, -CH₂OTHP), 2.63 (1H, massif, OH), 2.48-2.14 (2H, m, -CH₂C(CH₃)=), 1.88-1.44 (8H, m, -CH₂CH₂CH₂CH₂O- et -CH₂CH₂OTHP), 1.71 (3H, s, -C(CH₃)=).

(*Z*)-5-(*tert*-Butyl)diphénylsilyloxyméthyl-6-(*p*-méthoxy)benzyloxy-4-méthylhex-4-én-1-ol (149**)**

À une solution de l'alcool **147** (527 mg, 1.45 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL) à température ambiante, ont été ajoutés l'imidazole (150 mg, 2.17 mmol) et la *N,N*-diméthylaminopyridine (9 mg, 0.07 mmol) puis le *t*-butylchlorodiphénylsilane (490 µL, 1.88 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 1.5 h puis traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (15 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 8 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (1 x 30 mL) et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1 x 30 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous

pression réduite. Le produit brut **148** a été utilisé pour la prochaine étape. Cependant, pour fins de caractérisation, une petite quantité de produit a été purifiée par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.73-7.64 (4H, m) et 7.44-7.31 (6H, m) (ArH)₂-, 7.25-7.19 (2H, m, -ArHOCH₃), 6.88-6.82 (2H, m, -ArHOCH₃), 4.47 (1H, t, J = 4.0 Hz, -OCH(O-)-), 2.38 (2H, s, -OCH₂Ar), 4.27 (2H, s, -CH₂OPMB), 4.13 (2H, s, -CH₂OTBDPS), 3.79 (3H, s, CH₃O-), 3.82-3.68 (1H, m, -CH₂CH₂CH₂HCHO-), 3.60 (1H, dt, J = 10.0, 5.5 Hz, -CH₂CH₂CH₂HCHO-), 3.53-3.39 (1H, m, -HCHOThp), 3.22 (1H, dt, J = 10.0, 5.5 Hz, -HCHOThp), 2.08-1.97 (2H, m, -CH₂C(CH₃)=), 1.78-1.39 (8H, m, -CH₂CH₂CH₂CH₂O- et -CH₂CH₂OTHP), 1.73 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.02 (9H, s, -C(CH₃)₃).

À une solution de l'alcool brut protégé **148** (108 mg, 0.15 mmol) dans l'isopropanol (1.5 mL) à température ambiante, a été ajouté le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (4 mg, 0.015 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé à 65°C durant 6 h. Du bicarbonate de sodium (130 mg) et de l'acétate d'éthyle (2 mL) ont été ajoutés. La solution résultante a été concentrée sous pression réduite puis diluée dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60). Le mélange a été filtré et concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (25:75) pour donner une huile jaune **149** (69 mg, 86 % pour 2 étapes, rendement corrigé 91 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.72-7.65 (4H, m) et 7.46-7.34 (6H, m) (ArH)₂-, 7.20 (2H, m, -ArHOCH₃), 6.75 (2H, m, -ArHOCH₃), 4.32 (2H, s) et 4.28 (2H, s) (-CH₂OCH₂Ar), 4.06 (2H, s, -CH₂OTBDPS), 3.80 (3H, s, CH₃O-), 3.49 (2H, t, J = 6.5 Hz, -CH₂OH), 2.10 (2H, t, J = 6.5 Hz, -CH₂C(CH₃)=), 1.85 (1H, massif, OH), 1.74 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.58 (2H, qn, J = 6.5 Hz, -CH₂CH₂OH=), 1.07 (9H, s, -C(CH₃)₃).

(Z)-5-(*tert*-Butyl)diphénylsilyloxyméthyl-6-(*p*-méthoxy)benzyloxy-4-méthylhex-4-éanal (150)

À une solution du chlorure d'oxalyle (165 μ L, 1.71 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL) à -78°C a été additionné le diméthylsulfoxyde (265 μ L, 3.72 mmol). Le mélange résultant a été agité à -78°C durant 20 min puis une solution préalablement refroidie de l'alcool **149** (805 mg, 1.55 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL + 2 x 1 mL pour rincer) a été ajoutée à l'aide d'une canule. Le mélange réactionnel a été agité à -78°C pendant 1.5 h puis la *N,N,N*-triéthylamine (1.1 mL, 7.76 mmol) a été ajoutée. La solution résultante a été agitée 1 h à -78°C et 15 h additionnelles à température ambiante, puis de l'eau (20 mL) a été additionnée. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse de bisulfite de sodium (10 %, 2 x 20 mL) et avec de l'eau (2 x 20 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80) pour donner une huile jaune **150** (788 mg, 98%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.62 (1H, s, $-\text{CHO}$), 7.68-7.64 (4H, m, $-\text{Si}(\text{ArH})_2-$), 7.46-7.32 (6H, m, $-\text{Si}(\text{ArH})-$), 7.24-7.19 (2H, m) et 6.86-6.83 (2H, m) ($-\text{ArHOCH}_3$), 4.37 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 4.24 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OPMB}$), 4.08 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 3.80 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 2.51-2.34 (2H, m) et 2.29-2.11 (2H, m) ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 1.71 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.03 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

[3(2*R*,3*S*),4*R*]-4-Benzyl-3-((Z)-7-(*tert*-butyl)diphénylsilyloxyméthyl-2,6-diméthyl-3-hydroxy-8-[(*p*-méthoxy)benzyloxy]oct-6-énoyl)-2-oxazolidinone (151)

À une solution d'oxazolidine **57** (333 mg, 1.43 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL) à 0°C a été ajouté le trifluorométhanesulfonate de di-*n*-butylbore (415 μ L, 1.64 mmol). Le mélange a été agité durant 15 min à 0°C puis la *N,N,N*-triéthylamine (260

μL , 1.86 mmol) a été additionnée. Le mélange résultant a été agité à 0°C pendant 30 min et a été refroidi à -78°C . Une solution préalablement refroidie à -78°C de l'aldéhyde **150** (776 mg, 1.5 mmol) dans le dichlorométhane (4 mL + 2 x 0.5 mL pour rincer) a été additionnée à l'aide d'une canule. Le mélange résultant a été agité à -78°C durant 3 h puis une solution aqueuse de tampon phosphate pH=7 (1.6 mL) et du méthanol (4 mL) ont été additionnés à -78°C . Le mélange a été réchauffé à 0°C puis une solution de peroxyde d'hydrogène (30%, 1.4 mL) dans le méthanol (3.8 mL) a été ajoutée goutte à goutte. L'agitation a été poursuivie durant 30 min à 0°C , puis le mélange a été concentré sous pression réduite. De l'eau (25 mL) a été ajoutée et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse à demie-saturée en bicarbonate de sodium (40 mL), puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (40 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30:70) pour donner une huile jaune **151** (612 mg, 57 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.71-7.63 (4H, m, $-\text{Si}(\text{ArH})_2-$), 7.45-7.28 (11H, m, $-\text{Si}(\text{ArH})_2-$ et $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{ArH})-$), 7.23-7.13 (2H, m) et 6.87-6.80 (2H, m) ($-\text{ArH}\text{OCH}_3$), 4.68-4.59 (1H, m, $-\text{N}(\text{CH}(\text{Bn})-)$), 4.42-4.09 (4H, m, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$ et $-\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 4.29 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 4.08 (1H, dAB, $J = 10.5$ Hz, $-\text{HCHOPMB}$), 3.99 (1H, dAB, $J = 10.5$ Hz, $-\text{HCHOPMB}$), 3.78 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3.78-3.72 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 3.67 (1H, qd, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 3.23 (1H, dd, $J = 12.0, 4.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{HCHPh})-$), 2.78 (1H, dd, $J = 12.0, 10.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{HCHPh})-$), 2.28-2.05 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.73 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.66-1.47 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 1.20 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1.04 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

(Z)-(2R,3S)-7-(tert-Butyl)diphénylsilyloxyméthyl-3-hydroxy-N-méthoxy-8-(p-méthoxy)benzyloxy-N,2,6-triméthyl-6-énamide (152)

À une suspension d'hydrochlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine (166 mg, 1.7 mmol) dans du dichlorométhane (5 mL) à 0°C, a été ajoutée goutte à goutte (dégagement vigoureux de méthane) une solution de triméthylaluminium dans le toluène (2.0 M, 855 µL, 1.7 mmol). La solution résultante a été agitée 1 h à température ambiante puis refroidie à -20°C. Une solution de l'hydroxyimide **151** (609 mg, 0.81 mmol) dans du dichlorométhane (2 mL + 2 x 0.5 mL pour rincer) a été ajoutée à l'aide d'une canule. La solution résultante a été agitée 15 h à température ambiante puis refroidie à 0°C. Une solution aqueuse d'acide tartarique (1.0 M, 10 mL) a été ajoutée à l'aide d'une canule sous forte agitation. La solution résultante a été agitée durant 1 h à 0°C. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30:70) pour fournir une huile jaunâtre **152** (458 mg, 89 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.71-7.63 (4H, m, -Si(ArH)₂-), 7.45-7.33 (6H, m, -Si(ArH)₂-), 7.19-7.15 (2H, m) et 6.86-6.81 (2H, m)(-ArH₂OCH₃), 4.33 (1H, dAB, J = 11.0 Hz, -HCHOTBDPS), 4.28 (2H, s, -CH₂Ar), 4.24 (1H, dAB, J = 11.0 Hz, -HCHOTBDPS), 4.08 (1H, dAB, J = 10.5 Hz, -HCHOPMB), 3.98 (1H, dAB, J = 10.5 Hz, -HCHOPMB), 3.29 (3H, s, CH₃OAr-), 3.71-3.63 (1H, m, -CH(OH)-), 3.61 (3H, s, -N(OCH₃)-), 3.17 (3H, s, -N(CH₃)-), 2.28-2.02 (2H, m, -CH₂C(CH₃)=), 1.73 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.62-1.44 (2H, m, -CH₂CH(OH)-), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz, -CH(CH₃)-), 1.03 (9H, s, -C(CH₃)₃).

(Z)-(2R,3S)-3-Benzoyloxy-7-(tert-butyl)diphénylsilyloxyméthyl-N-méthoxy-8-(p-méthoxy)benzyloxy-N,2,6-triméthyl-oct-6-énamide et (Z)-(2S,3S)-3-benzyloxy-7-(tert-butyl)diphénylsilyloxyméthyl-N-méthoxy-8-(p-méthoxy)benzyloxy-N,2,6-triméthyl-oct-6-énamide (153)

À une solution de l'alcool (454 mg, 0.72 mmol) dans un mélange de tétrahydrofurane (4 mL) et de *N,N*-diméthylformamide (4 mL) à 0°C ont été ajoutés l'iodure de tétra-*n*-butylammonium (265 mg, 0.72 mmol), le bromure de benzyle (255 µL, 2.1 mmol) puis l'hydruure de sodium en dispersion dans l'huile (60%, 145 mg, 3.6 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à 0°C durant 14 h puis une solution aqueuse à demi-saturée en bicarbonate de sodium (10 mL), de l'hexanes et du dichlorométhane (5:1, 10 mL) ont été ajoutés. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec un mélange d'hexanes et de dichlorométhane (5:1, 3 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (40 mL), avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (40 mL), séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30:70) pour donner une huile **153** (482 mg, 93%) sous forme de deux diastéréoisomères (épimérisation durant la réaction).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.69-7.63 (6H, m), 7.42-7.27 (11H, m) et 6.88-6.80 (2H, m) (-ArH), 4.53 (2H, s), 4.33 (2H, s), et 4.26 (2H, s)(-CH(OCH₂Ph)-, -CH₂OCH₂Ar et -CH₂OTBDPS du diastéréoisomère minoritaire), 4.40 (2H, s), 4.36 (2H, s) et 4.30 (2H, s)(-CH(OCH₂Ph)-, -CH₂OCH₂Ar et -CH₂OTBDPS du diastéréoisomère majoritaire), 4.11 (2H, s, -CH₂OPMB), 3.79 (3H, s, CH₃OAr- du diastéréoisomère majoritaire), 3.77 (3H, s, CH₃OAr- du diastéréoisomère minoritaire), 3.65 (3H, s, -N(OCH₃)- du diastéréoisomère minoritaire), 3.57-3.51 (1H, m, -CH(OBn)-), 3.49 (3H, s, -N(OCH₃)- du diastéréoisomère majoritaire), 3.48 (3H, s, -N(CH₃)- du diastéréoisomère minoritaire), 3.36 (3H, s, -N(CH₃)- du diastéréoisomère majoritaire), 3.35-2.95 (1H, m, -CH(CH₃)-), 2.26-1.96 (2H, m, -CH₂C(CH₃)=), 1.71 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.62-1.46 (2H, m, -CH₂CH(OBn)-), 1.37 (3H, d, J = 6.5 Hz, -

CH(CH₃)- du diastéréoisomère minoritaire), 1.28 (3H, d, J = 6.5 Hz, -CH(CH₃)- du diastéréoisomère majoritaire), 1.02 (9H, s, -C(CH₃)₃).

(Z)-(2R,3S)-3-Benzoyloxy-7-(tert-butyl)diphénylsilyloxyméthyl-2,6-diméthyl-8-[(p-méthoxy)benzyloxy]oct-6-éanal et (Z)-(2S,3S)-3-benzyloxy-7-(tert-butyl)diphénylsilyloxyméthyl-2,6-diméthyl-8-[(p-méthoxy)benzyloxy]oct-6-éanal (154)

À une solution du mélange d'amide **153** (457 mg, 063 mmol) dans le tétrahydrofurane (7 mL) à -78°C a été ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylammonium dans le toluène (1.5 M, 3.2 mL, 3.16 mmol). Le mélange résultant a été agité à -78°C durant 115 min puis une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène (1.5 M, 1.6 mL, 1.58 mmol) a été additionnée de nouveau. Le mélange réactionnel a été agité à -78°C durant 60 min, puis de l'acétone (1 mL) a été additionnée. Le mélange a été agité 5 min additionnelles à -78°C. La solution résultante a été ajoutée à un mélange d'hexanes (5 mL) et d'acide tartrique (1.0 M, 10 mL) sous forte agitation. Après 30 min d'agitation vigoureuse, de l'éther (13 mL) a été additionné, les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (15 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80) pour donner une huile jaune **154** (408 mg, 97 %) sous forme de deux diastéréoisomères.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 9.72 (1H, s, -CHO diastéréoisomère minoritaire), 9.64 (1H, s, -CHO, diastéréoisomère majoritaire), 7.68-7.63 (6H, m), 7.43-7.28 (11H, m) et 6.88-6.81 (2H, m)(-ArH), 4.48 (2H, s), 4.37 (2H, s) et 4.28 (2H, s) (-CH₂OTBDPS, -CH₂OCH₂Ar) et -CH(OCH₂Ph)- diastéréoisomère minoritaire), 4.38 (2H, s), 4.37 (2H, s), et 4.25 (2H, s), (-CH₂OTBDPS, -CH₂OCH₂Ar et -CH(OCH₂Ph)-, diastéréoisomère minoritaire), 4.38 (2H, s), 4.37 (2H, s), et 4.25 (2H, s), (-

CH₂OTBDPS, -CH₂OCH₂Ar et -CH(OCH₂Ph)-, diastéréoisomère majoritaire), 4.10 (2H, s, -CH₂OPMB, diastéréoisomère majoritaire), 4.06 (2H, s, -CH₂OPMB, diastéréoisomère minoritaire), 3.80 (3H, s, CH₃O-, diastéréoisomère majoritaire), 3.78 (3H, s, CH₃O- diastéréoisomère minoritaire), 3.62 (1H, td, J = 7.0, 4.0 Hz, -CH(OBn)-), 2.38 (1H, qd, J = 7.0, 4.0 Hz, -CH(CH₃)-), 2.07-1.84 (2H, m, -CH₂C(CH₃)=), 1.70-1.48 (2H, m, -CH₂CH(OBn)-), 1.10 (3H, d, J = 7.0 Hz, -CH(CH₃)- diastéréoisomère minoritaire), 1.02 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1.01 (3H, d, J = 7.0 Hz, -CH(CH₃)-, diastéréoisomère majoritaire).

(2Z,8E)-(6S,7S)-6-Benzoyloxy-3,7-diméthyl-9-iodo-2-[(p-méthoxy)benzyloxyméthyl]nona-2,8-diène-1-ol (156) et (2Z,8E)-(6S,7R)-6-benzoyloxy-3,7-diméthyl-9-iodo-2-[(p-méthoxy)benzyloxyméthyl]nona-2,8-diène-1-ol (157)

À une suspension de chlorure de chrome (II) (750 mg, 6.1 mmol) (préséché à chaud sous azote) dans le tétrahydrofurane (2.1 mL) à température ambiante, a été ajoutée une solution de l'aldéhyde **154** (404 mg, 0.61 mmol) et d'iodoforme (720 mg, 1.8 mmol) dans le dioxane (2.7 mL, 3 x 0.5 mL pour rincer) à l'aide d'une canule. La solution a été agitée 30 min à température ambiante, puis traitée avec de l'éther (2 mL) et une solution aqueuse à demi-saturée en chlorure de sodium (3 mL). Les phases ont été séparées, puis la phase aqueuse a été saturée en chlorure de sodium et a été extraite avec de l'éther (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **155** a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction.

À une solution de l'alcool protégé brut **155** dans le méthanol (6 mL) à température ambiante, a été ajouté l'acide *p*-toluènesulfonique (120 mg, 0.061 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h, traité avec de l'eau et concentré sous pression réduite jusqu'au début de l'évaporation de l'eau. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 10 mL), puis les phases organiques combinées ont été

séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30:70) pour donner une huile jaune (159 mg de **156**, 48 % pour 2 étapes; 42 mg de **157**, 13 % pour 2 étapes).

Diastéréoisomère majoritaire 156:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.36-7.26 (7H, m) et 6.90-6.87 (2H, m)(-ArH), 6.54 (1H, dd, $J = 14.5, 8.0$ Hz, $-\text{HC}=\text{CH}$), 6.07 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, $=\text{CH}$), 4.52 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.46 (2H, s), 4.20 (2H, s) et 4.13 (2H, s)($-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$ et $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{Ph})-$), 3.81 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3.25 (1H, q, $J = 5.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{OBn})-$), 2.55 (1H, sextuplet, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 2.30 (1H, massif, $-\text{OH}$), 2.28-2.12 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.71 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.64-1.48 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OBn})-$), 1.05 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$).

Diastéréoisomère minoritaire 157:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.38-7.21 (7H, m) et 6.87 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)(-ArH), 6.52 (1H, dd, $J = 14.5, 7.5$ Hz, $-\text{HC}=\text{CH}$), 6.01 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, $=\text{CH}$), 4.54-4.45 (2H, mAB), 4.41 (2H, s), 4.22 (2H, s) et 4.19 (2H, s)($-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$ et $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{Ph})-$), 3.78 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3.29 (1H, q, $J = 5.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{OBn})-$), 2.49 (1H, sextuplet, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 2.25-2.01 (3H, m, $-\text{OH}$ et $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.78 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.72-1.43 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OBn})-$), 1.02 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$).

(6E,8E,14Z)-(10S,11S)-11-Benzyloxy-10,14-diméthyl-16-hydroxy-15-(p-méthoxy)benzyloxyméthyl-3-oxohexadéca-6,8,14-triénoate de tert-butyle (158)

À une solution de l'iodure **156** (159 mg, 0.29 mmol) et du stannane **111** (211 mg, 0.43 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide dégazé (3 mL) a été ajouté le chlorure de bis(acétonitrile)palladium (II) (4 mg, 0.014 mmol). La solution a été redégazée puis agitée durant 15 h à température ambiante et 2 h à 50°C. Le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse de 10% d'hydroxyde d'ammonium (4 mL). Après 30 min d'agitation (jusqu'à l'obtention d'une solution claire et d'un

précipité noir), le mélange a été extrait avec de l'éther (4 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (10 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85) pour donner une huile jaune **158** (125 mg, 70 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.36-7.23 (7H, m) et 6.90-6.84 (2H, m)(-ArH), 6.12-5.93 (2H, m) et 5.70-4.99 (2H, m) (-CH=CHCH=CH-), 4.54 (1H, dAB, $J = 11.5$ Hz), 4.49 (1H, dAB, $J = 11.5$ Hz), 4.45 (2H, s), 4.18 (2H, s) et 4.11 (2H, s)(-CH₂OH, -CH₂OCH₂Ar et -CH(OCH₂Ph)-), 3.80 (3H, s, CH₃O-), 3.34 (2H, s, -COCH₂CO-), 3.27-3.19 (1H, m, -CH(OBn)-), 2.62 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, -CH₂CH₂CO-), 2.52 (1H, sextuplet, $J = 7.0$ Hz, -CH(CH₃)-), 2.35 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, -CH₂CH=), 2.35-2.13 (2H, m, -CH₂C(CH₃)=), 1.74-1.51 (2H, m, -CH₂CH(OBn)-), 1.69 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.46 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1.04 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, -CH(CH₃)-).

(6E,8E,14Z)-(10S,11S)-11-Benzyloxy-10,14-diméthyl-15-chlorométhyl-16-(p-méthoxy)benzyloxy-3-oxohexadéca-6,8,14-triénoate de *tert*-butyle (159)

À une solution de l'alcool **158** (123 mg, 0.20 mmol) dans le tétrahydrofurane (2 mL) à température ambiante ont été ajoutées la triphénylphosphine (57 mg, 0.22 mmol) et l'hexachloroacétone (39 μL , 0.26 mmol). Après 45 min d'agitation à température ambiante, de l'eau (4 mL) a été additionnée, les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (4 x 3 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune **159** (87 mg, 69%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.39-7.23 (7H, m) et 6.92-6.84 (2H, m)(-ArH), 6.09-5.95 (2H, m) et 5.65-5.51 (2H, m), (-CH=CHCH=CH-), 4.56 (1H, dAB, $J = 11.5$ Hz), 4.51 (1H, dAB, $J = 11.5$ Hz), 4.43 (2H, s), 4.21 (1H, dAB, $J = 11.0$ Hz), 4.16 (1H,

dAB, $J = 1.0$ Hz) et 4.07 (2H, s), ($-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$ et $-\text{CH}(\text{OCH}_2)\text{Ph}$ -), 3.81 (3H, s, CH_3O -), 3.34 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{CO}$ -), 3.27-3.21 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OBn})$ -), 2.62 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ -), 2.52 (1H, sextuplet, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -), 2.36 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -), 2.28 (1H, dd, $J = 11.5, 5.0$ Hz, $-\text{HCHC}(\text{CH}_3)=$), 2.14 (1H, td, $J = 11.5, 5.0$ Hz, $-\text{HCHC}(\text{CH}_3)=$), 1.72 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.70-1.51 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OBn})$ -), 1.46 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.06 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -).

(4*E*,6*E*,12*Z*)-(8*S*,9*S*,15*R*)-9-Benzoyloxy-15-(*tert*-butoxy)carbonyl-8,12-diméthyl-13-[(*p*-méthoxy)benzyloxyméthyl]cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one et (4*E*,6*E*,12*Z*)-(8*S*,9*S*,15*S*)-9-Benzoyloxy-15-(*tert*-butoxy)carbonyl-8,12-diméthyl-13-[(*p*-méthoxy)benzyloxyméthyl]cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one (160)

À une suspension de carbonate de césium (225 mg, 0.68 mmol) et d'iodure de césium (180 mg, 0.68 mmol) dans l'acétone (11 mL) à 60°C a été ajoutée durant une période de 15 h (à l'aide d'une pompe seringue) une solution de chlorure **159** (87 mg, 0.14 mmol) dans l'acétone (4 mL). Le mélange réactionnel a été refroidi à température ambiante, concentré sous pression réduite, traité avec de l'eau (15 mL) et de l'éther (15 mL) puis séparé. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), séchées avec sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune **160** (47 mg, 63 %) sous forme d'un mélange environ 1:1 d'épimères en C15. Une petite quantité de chaque épimère (non assigné) a été isolée pour fins de caractérisation.

Épimère A:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.36-7.23 (7H, m) et 6.90-6.84 (2H, m)($-\text{ArH}$), 6.09 (1H, dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz) et 5.92 (1H, ddAB, $J = 15.0, 10.0$ Hz)($-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$), 5.65-5.53 (1H, m, $=\text{CHCH}_2-$) et 5.38 (1H, dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz, $=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$), 4.65-4.29 (4H, m, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{Ph})-$ et $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$), 3.95 (1H, d, $J =$

11.0 Hz, - $\underline{\text{HCHOPMB}}$), 3.82 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, - $\underline{\text{HCHOPMB}}$), 3.80 (3H, s, $\underline{\text{CH}_3\text{O-}}$), 3.35 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 2.5 Hz, - $\underline{\text{CH}(\text{CO}_2t\text{-Bu})\text{CO-}}$), 3.13 (1H, ddd, $J = 9.5, 4.0, 1.5$ Hz, - $\underline{\text{CH}(\text{OBn-})}$), 2.75-2.16 (9H, m), 1.90 (1H, td, $J = 13.0, 3.5$ Hz) et 1.83-1.36 (1H, m)(- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=}$, - $\underline{\text{CH}(\text{CH}_3)-}$, - $\underline{\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OPMB})=}$ et $=\underline{\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO-}}$), 1.66 (3H, s, - $\underline{(\text{CH}_3)=}$), 1.42 (9H, s, - $\underline{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$), 1.08 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, - $\underline{\text{CH}(\text{CH}_3)-}$).

Épimère B:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.38-7.23 (7H, m) et 6.92-6.85 (2H, m)(- $\underline{\text{ArH}}$), 6.00 (1H, ddAB, $J = 15.0, 10.0$ Hz) et 5.92 (1H, ddAB, $J = 15.0, 10.0$ Hz)(- $\underline{\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH-}}$), 5.60-5.48 (1H, m, $=\underline{\text{CHCH}_2-}$) et 5.34 (1H, dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz, $=\underline{\text{CHCH}(\text{CH}_3)-}$), 4.62 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, - $\underline{\text{CH}(\text{OHCHPh-})}$), 4.43 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, - $\underline{\text{CH}(\text{OHCHPh-})}$), 4.41 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, - $\underline{\text{CH}_2\text{OHCHAr}}$), 4.34 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, - $\underline{\text{CH}_2\text{OHCHAr}}$), 4.00 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, - $\underline{\text{HCHOPMB}}$), 3.82 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, - $\underline{\text{HCHOPMB}}$), 3.81 (3H, s, $\underline{\text{CH}_3\text{O-}}$), 3.51 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 4.0 Hz, - $\underline{\text{CH}(\text{CO}_2t\text{-Bu})\text{CO-}}$), 2.97 (1H, ddd, $J = 9.0, 5.0, 2.5$ Hz, - $\underline{\text{CH}(\text{OBn-})}$), 2.65-2.13 (9H, m) et 1.88-1.43 (2H, m)(- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=}$, - $\underline{\text{CH}(\text{CH}_3)-}$, - $\underline{\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OPMB})=}$ et $=\underline{\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO-}}$), 1.68 (3H, s, - $\underline{(\text{CH}_3)=}$), 1.48 (9H, s, - $\underline{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$), 1.09 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, - $\underline{\text{CH}(\text{CH}_3)-}$).

(4E,6E,12Z)-(8S,9S)-9-Benzoyloxy-8,12-diméthyl-13-[(p-méthoxy)benzyloxyméthyl]cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one (161)

À une solution du β -cétoester **160** (23 mg, 0.038 mmol) dans la 2,4,6-collidine (1.5 mL) à température ambiante ont été ajoutés l'iodure de lithium (51 mg, 0.38 mmol) et de l'eau (14 μL , 0.76 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé à 100°C durant 3 h, puis 4 h à 130°C, concentré sous pression réduite (à l'aide de la pompe mécanique), coévaporé avec du toluène (4 x 2 mL), traité avec de l'eau (8 mL) et de l'éther (10 mL) puis séparé. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (2 x 8 mL), une solution de thiosulfate de sodium (1 M, 2 x 8 mL) et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1 x 8 mL). La phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée

sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune **161** (12 mg, 63 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.38-7.22 (7H, m) et 6.88-6.74 (2H, m) (-ArH), 6.06- 5.99 (2H, m, -CH=CHCH=CH-), 5.58 (1H, dt, $J = 14.0, 7.0$ Hz, =CHCH₂-), 5.36 (1H, dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz, =CHCH(CH₃)-), 4.61 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, -CH(OHCHPh)-), 4.44 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, -CH(OHCHPh)-), 4.40 (1H, dAB, $J = 11.0$ Hz, -CH₂OHCHAr), 4.35 (1H, dAB, $J = 11.0$ Hz, -CH₂OHCHAr), 3.89 (1H, dAB, $J = 9.5$ Hz, -HCHOPMB), 3.82 (1H, dAB, $J = 9.5$ Hz, -HCHOPMB)-, 3.39 (3H, s, CH₃O-), 3.04 (1H, dt, $J = 10.0, 4.0$ Hz, -CH(OBn)-), 2.55-1.88 (11H, m, -CH₂C(CH₃)=, -CH₂CH₂COCH₂CH₂- et -CH(CH₃)-), 1.66 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.63-1.53 (2H, m, -CH₂CH(OBn)-), 1.08 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, -CH(CH₃)-).

(4E,6E,12Z)-(8S,9S)-9-Benzoyloxy-8,12-diméthyl-13-(hydroxyméthyl)cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one (162)

À une solution de l'alcool protégé **161** (11 mg, 22 μmol) dans un mélange de dichlorométhane (0.5 mL) et d'eau (28 μL) à température ambiante a été ajouté le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (5.5 mg, 24 μmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 60 min puis du 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone a été rajouté (5.5 mg, 24 μmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 60 min additionnelles puis quelques gouttes d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium ont été ajoutées. Le mélange résultant a été agité 5 min à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50) pour donner une huile jaune **162** (2 mg, 24 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.38-7.27 (5H, m, -ArH), 6.08-5.88 (2H, m, -CH=CHCH=CH-), 5.60 (1H, dt, $J = 14.0, 7.0$ Hz, =CHCH₂-), 5.38 (1H, dd, $J = 14.5, 10.0$ Hz, =CHCH(CH₃)-), 4.61 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, -HCHPh), 4.50 (1H, d, $J = 11.5$ Hz,

-HCHPh), 4.09 (1H, dAB, J = 11.5 Hz, -HCHOH), 4.04 (1H, dAB, J = AB, J = 11.5 Hz, -HCHOH), 3.06 (1H, dt, J = 9.5, 3.5 Hz, -CH(OBn)-), 2.58-1.89 (11H, m, -CH₂C(CH₃)=, -CH₂CH₂C(=O)CH₂CH₂- et -CH(CH₃), 1.72 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.63-1.48 (2H, m, -CH₂CH(OBn)-), 1.10 (3H, d, J = 6.5 Hz, -CH(CH₃)-).

(Z)-6-(p-Méthoxy)benzyloxy-3-méthyl-2-(triméthylsilyléthoxyméthyl)hex-2-énoate d'éthyle (163)

À une suspension d'iodure de cuivre (99,99%, 173 mg, 0.909 mmol) dans le tétrahydrofurane (6 mL) à 0°C, a été ajoutée une solution de méthyllithium dans l'éther (1.61 M, 1.12 mL, 1.81 mmol). Un précipité jaune a été formé. Le mélange réactionnel a été agité à 0°C jusqu'à dissolution complète du précipité. Le mélange résultant a été refroidi à -78°C puis a été additionné une solution préalablement refroidi de l'ester acétylénique **99** (250 mg, 0.905 mmol) dans le tétrahydrofurane (3 mL + 2 x 0.5 mL pour rincer) à l'aide d'une canule. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h à -78°C puis a été ajouté le (triméthylsilyléthoxy)chlorométhane (400 µL, 2.26 mmol). La solution résultante a été agitée durant 5 min et réchauffée à 0°C. Après 1 h d'agitation, une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (15 mL) a été additionnée, les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 8 mL) et de l'acétate d'éthyle (1 x 8 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution d'hydroxyde d'ammonium (1 x 8 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85) pour donner une huile jaune **163** (298 mg en isomère Z, 78 %; et 26 mg d'un mélange 1:1 des isomères Z et E, 7 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) de l'isomère Z: 7.28-7.22 (2H, m), et 6.89-6.85 (2H, m)(-ArH), 4.42 (2H, s, -CH₂Ar), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz, -CH₂CH₃), 4.14 (2H, s, -CH₂OSE), 3.80 (3H, s, CH₃O), 3.52-3.43 (4H, m, -CH₂CH₂TMS et -CH₂OPMB), 2.43-2.37 (2H, m, -CH₂C(CH₃)=), 1.89 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.84-1.74 (2H, m, -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPMB}$), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.95-0.92 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{TMS}$), -0.03 (9H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_2)_3$).

(Z)-5-(*tert*-Butyl)diméthylsilyloxyméthyl-3-méthyl-6-(triméthylsilyléthoxy)hex-2-éanal (167)

À une solution de l'ester **163** (4.451g, 10.5 mmol) dans le dichlorométhane (60 mL) à -78°C , a été ajoutée une solution d'hydruure de diisobutylaluminium (1.0 M dans le dichlorométhane, 31.5 mL, 31.5 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 1.5 h à -78°C puis du thiosulfate de sodium décahydraté (34 g, 15 mmol) a ajouté lentement à -78°C . Le mélange résultant a été réchauffé à température ambiante, filtré sur silice (couche de 1 cm), lavé avec un mélange d'éther et d'acétate d'éthyle puis concentré sous pression réduite. Le produit brut **164** a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction. Cependant, pour fins de caractérisation, une petite quantité de produit a été purifié sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (25:75) pour donner une huile jaune **164**.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.28-7.23 (2H, m) et 6.90-6.85 (2H, m)(-ArH), 4.43 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 4.21 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OSE}$) et 4.10 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.80 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3.56-3.49 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$), 3.43 (2H, t, $J = 5.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OPMB}$), 2.34 (1H, massif, $-\text{OH}$), 2.25 (2H, t, $J = 5.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.75 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.72 (2H, qn, $J = 5.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPMB}$), 0.99-0.94 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{TMS}$), 0.02 (9H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

À une solution de l'alcool brut **164** dans le tétrahydrofurane (90 mL) à 0°C , ont été ajoutés l'imidazole (2.99 g, 43.9 mmol) puis le *t*-butylchlorodiméthylsilane (5.31 g, 33.9 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 15 h à 0°C , traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (90 mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 45 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **165** a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction.

À une solution de l'alcool protégé brut **165** dans un mélange de dichlorométhane (80 mL) et d'eau (4.5 mL) à température ambiante, a été ajouté le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (3.22 g, 14.2 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 1 h, traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (10 mL) puis concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85) pour donner une huile **166** qui contient de l'anisaldéhyde.

À une solution de chlorure d'oxalyle (590 μ L, 6.13 mmol) dans le dichlorométhane (40 mL) à -78°C a été additionné le diméthylsulfoxyde (950 μ L, 13.4 mmol). Le mélange résultant a été agité à -78°C 1h, puis une solution préalablement refroidie de l'alcool **166** (contaminé par de l'anisaldéhyde) dans le dichlorométhane (15 mL + 2 x 2.5 mL pour rincer) a été ajoutée à l'aide d'une canule. Le mélange réactionnel a été agité à -78°C pendant 1.5 h puis a été ajoutée la *N,N,N*-triéthylamine (3.9 mL, 27.9 mmol). La solution résultant a été agitée 1 h additionnelle à -78°C. Après 15 h d'agitation à température ambiante, de l'eau (60 mL) a été additionnée, les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 30 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse de bisulfite de sodium (10 %, 2 x 100 mL), séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune **167** (1.20 g, 30% pour 4 étapes).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.78 (1H, s, - CHO), 4.19 (2H, s, - CH_2OSE), 3.98 (2H, s, - CH_2OTBDMS), 3.49-3.43 (2H, m, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$), 2.58-2.41 (4H, m, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 1.77 (3H, s, - $\text{C}(\text{CH}_3)=$), 0.97-0.84 (2H, m, - CH_2TMS), 0.89 (9H, s, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (6H, s, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ -), 0.00 (9H, s, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

[3(2*R*,3*S*),4*R*]-4-Benzyl-3-[(*Z*)-7-(*tert*-butyl)diméthylsilyloxyméthyl-2,6-diméthyl-3-hydroxy-8-(triméthylsilyléthoxy)oct-6-énoyl]-2-oxazolidinone (168**)**

À une solution d'oxazolidine **57** (86 mg, 0.368 mmol) dans le dichlorométhane (4 mL) à 0°C a été ajouté le trifluorométhanesulfonate de di-*n*-butylbore (106 µL, 0.423 mmol). Le mélange a été agité durant 15 min à 0°C puis a été additionné la *N,N,N*-triéthylamine (67 µL, 0.478 mmol). Le mélange résultant a été agité à 0°C pendant 30 min et a été refroidi à -78°C. Une solution préalablement refroidie de l'aldéhyde **167** (144 mg, 0.386 mmol) dans le dichlorométhane (1 mL + 3 x 0.25 mL pour rincer), a été additionnée à l'aide d'une canule. Le mélange résultant a été agité à -78°C durant 2.3 h puis ont été additionnés une solution aqueuse de tampon phosphate pH=7 (410 µL) et du méthanol (1 mL) à -78°C. Le mélange a été réchauffé à 0°C puis a été ajouté une solution de méthanol (1 mL) et de peroxyde d'hydrogène (30%, 360 µL). L'agitation a été poursuivie durant 30 min à 0°C, puis le mélange a été concentré sous pression réduite. De l'eau (8 mL) a été additionnée et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse à demie-saturée en bicarbonate de sodium (20 mL), avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL), puis séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85) pour donner une huile jaune **168** (106 mg, 48%; 80% après récupération du produit de départ **167**).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.38-7.18 (5H, m, -ArH), 4.70-4.62 (1H, m, -N(CH(Bn)-), 4.30 (1H, dAB, J = 11.0 Hz, -HCHOSE), 4.20 (1H, dAB, J = 11.0 Hz, -HCHOSE), 4.05 (1H, dAB, J = 10.5 Hz, -HCHOTBDMS), 3.93 (1H, dAB, J = 10.5 Hz, -HCHOTBDMS), 4.19-4.13 (2H, m, -C(=O)OCH₂-), 3.85-3.68 (2H, m, -CH(OH)CH(CH₃-), 3.53-3.43 (2H, m, -CH₂CH₂TMS), 3.24 (1H, dd, J = 13.5, 3.5 Hz, -HCHPh), 2.77 (1H, dd, J = 13.5, 9.5 Hz, -HCHPh), 2.50 (1H, dt, J = 13.5, 8.0 Hz, -HCH(C(CH₃)=), 2.16 (1H, dt, J = 13.5, 6.5 Hz, -HCH(C(CH₃)=), 1.78 (3H, s, -C(CH₃)=),

1.64-1.53 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 1.26 (3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 0.97-0.89 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{TMS}$), 0.90 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (6H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$), 0.04 (9H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

(Z)-(2R,3S)-7-(*tert*-Butyl)diméthylsilyloxyméthyl-3-hydroxy-N-méthoxy-N,2,6-triméthyl-8-(triméthylsilyléthoxy)oct-6-énamide (169)

À une suspension d'hydrochlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine (36 mg, 0.367 mmol) dans du dichlorométhane (1 mL) à 0°C, a été ajoutée goutte à goutte (dégagement vigoureux de méthane) une solution de triméthylaluminium dans le toluène (2.0 M, 165 μL , 0.367 mmol). La solution résultante a été agitée 1 h à température ambiante puis refroidie à -20°C. Une solution de l'hydroxyimide **168** (106 mg, 0.175 mmol) dans du dichlorométhane (0.5 mL, 2 x 0.25 mL pour rincer) a été ajoutée à l'aide d'une canule. La solution résultante a été agitée 4.5 h à température ambiante puis refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel a été ajouté à l'aide d'une canule à une solution aqueuse d'acide tartarique (1.0 M, 3 mL) à 0°C sous forte agitation. Après 1 h d'agitation à 0°C, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 3 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (10 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80) pour fournir une huile jaunâtre **169** (65 mg, 76 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.29 (1H, dAB, $J = 11.0\text{ Hz}$, $-\text{HCHOSE}$), 4.18 (1H, dAB, $J = 11.0\text{ Hz}$, $-\text{HCHOSE}$), 4.04 (1H, dAB, $J = 10.5\text{ Hz}$, $-\text{HCHOTBDMS}$), 3.92 (1H, dAB, $J = 10.5\text{ Hz}$, $-\text{HCHOTBDMS}$), 3.69-3.63 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 3.67 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.45 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$), 3.17 (3H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$), 2.92-2.82 (1H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 2.48 (1H, dt, $J = 13.0, 8.0\text{ Hz}$, $-\text{HCHC}(\text{CH}_3)=$), 2.13 (1H, qn, $J = 6.5\text{ Hz}$, $-\text{HCHC}(\text{CH}_3)=$), 1.75 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1.57-1.50 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 1.17 (3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 0.96-0.89 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{TMS}$), 0.90 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (3H, s) et 0.08 (3H, s) ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$), 0.00 (9H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

(Z)-(2R,3S)-3-Benzoyloxy-7-(tert-butyl)diméthylsilyloxyméthyl-N-méthoxy-N,2,6-triméthyl-8-(triméthylsilyléthoxy)oct-6-énamide (170)

À une solution de l'alcool **169** (55 mg, 0.11 mmol) dans un mélange de tétrahydrofurane (1 mL) et de *N,N*-diméthylformamide (1 mL) à 0°C, ont été additionnés l'iodure de tétra-*n*-butylammonium (42 mg, 0.11 mmol), le bromure de benzyle (40 µL, 0.34 mmol) et l'hydrure de sodium en dispersion dans l'huile (60%, 23 mg, 0.56 mmol). Après 1.5 h d'agitation, une solution aqueuse à demi-saturée en bicarbonate de sodium (2 mL) a été additionnée et le mélange a été extrait avec une solution d'hexanes et de dichlorométhane (5:1, 3 x 3 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (1 x 8 mL), avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1 x 8 mL), puis séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80) pour donner une huile **170** (55 mg, 85%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.37-7.26 (5H, m, -ArH), 4.56 (2H, s, -CH₂Ph), 4.20 (2H, s, -CH₂OSE), 3.99 (2H, s, -CH₂OTBDMS), 3.68-3.61 (1H, m, -CH(OBn)-), 3.66 (3H, s, -OCH₃), 3.49-3.43 (2H, m, -CH₂CH₂TMS), 3.17 (3H, s, -N(CH₃)₂-), 3.16-3.04 (1H, m, -CH(CH₃)₂-), 2.27 (1H, td, J = 11.0, 5.0 Hz, -HCHC(CH₃)=), 2.18 (1H, td, J = 11.0, 5.0 Hz, -HCHC(CH₃)=), 1.74 (3H, s, -C(CH₃)₃=), 1.67-1.54 (2H, m, -CH₂CH(OBn)-), 1.26 (3H, d, J = 7.0 Hz, -CH(CH₃)₂-), 0.97-0.88 (2H, m, -CH₂TMS), 0.88 (9H, s, -C(CH₃)₃), 0.04 (6H, s, -Si(CH₃)₂-), 0.00 (9H, s, -Si(CH₃)₃).

(2Z,8E)-(6S,7S)-6-Benzoyloxy-3,7-diméthyl-9-iodo-2-(triméthylsilyléthoxyméthyl)nona-2,8-diène-1-ol (173)

À une solution de l'amide **170** (55 mg, 0.095 mmol) dans le tétrahydrofurane (2 mL) à -78°C, a été ajoutée une solution de l'hydrure de diisobutylammonium dans le dichlorométhane (1.0 M, 475 µL, 0.475 mmol). Le mélange résultant a été agité à -78°C durant 1 h puis de l'acétone (500 µL) a été additionnée. Le mélange a été agité

5 min additionnelles à -78°C. La solution résultante a été ajoutée dans une solution d'hexanes (1 mL) et d'acide tartrique (1.0 M, 2 mL) sous forte agitation. Après 30 min d'agitation, de l'éther (3 mL) a été additionné puis les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1 x 5 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **171** a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction.

À une suspension de chlorure de chrome (II) (117 mg, 0.95 mmol) (préséché à chaud sous azote) dans le tétrahydrofurane (1.5 mL) à température ambiante a été ajoutée une solution de l'aldéhyde brut **171** et d'iodoforme (112 mg, 0.28 mmol) dans le 1,4-dioxane (1.4 mL + 3 x 0.2 mL pour rincer). La solution a été agitée 75 min à température ambiante, puis 30 min à 45°C, traitée avec de l'éther (5 mL) et une solution aqueuse à demie-saturée en chlorure de sodium (6 mL). Les phases ont été séparées, puis la phase aqueuse a été saturée en chlorure de sodium et a été extraite avec de l'éther (3 x 6 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **172** a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction.

À une solution de l'alcool protégé brut **172** dans le méthanol (1 mL) à température ambiante a été ajouté l'acide *p*-toluènesulfonique (2 mg, 9.5 µmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 15 min, traité avec de l'eau (2 mL), de l'éther (5 mL) et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (2 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (4 x 4 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange

d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85) pour donner une huile jaune **173** (36 mg, 72 % pour 3 étapes).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.35-7.26 (5H, m, -ArH), 6.54 (1H, dd, $J = 14.5$, 8.0 Hz, -CH=CH), 6.06 (1H, d, $J = 14.5$, =CH), 4.58-4.48 (2H, m, -CH₂Ph), 4.19 (2H, s, -CH₂OSE), 4.09 (2H, s, -CH₂OH), 3.55-3.50 (2H, m, -CH₂CH₂TMS), 3.23 (1H, t, $J = 5.5$ Hz, -CH(OBn)-), 2.54 (1H, sextuplet, $J = 7.0$ Hz, -CH(CH₃)-), 2.30-2.10 (3H, m, -CH₂C(CH₃)= et -OH), 1.59-1.51 (2H, m, -CH₂CH(OBn)-), 1.04 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, -CH(CH₃)-), 0.99-0.93 (2H, m, -CH₂TMS), 0.02 (9H, s, -Si(CH₃)₃).

(6E,8E,14Z)-(10S,11S)-11-Benzoyloxy-10,14-diméthyl-16-hydroxy-3-oxo-15-(triméthylsilyléthoxyméthyl)hexadéca-6,8,14-triénoate de *tert*-butyle (174)

À une solution de l'iodure **173** (35 mg, 0.066 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide dégazé (1.0 mL) a été ajouté le chlorure de bis(acétonitrile)palladium (II) (1 mg, 3 μmol). La solution a été redégazée, chauffée à 50°C puis une solution de stannane **111** (48 mg, 0.099 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide (1 mL) a été ajoutée à 55°C sur une période de 3 h à l'aide d'une pompe seringue. Le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium (10 %, 3 mL), agitée 30 min à température ambiante puis a été ajoutée de l'éther (2 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (4 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (8 mL), séchées avec sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (15:85) pour donner une huile jaune **174** (22 mg, 55 %)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.35-7.26 (5H, m, -ArH), 6.08-5.94 (2H, m, =CH-CH=), 5.61-5.52 (2H, m, -CH=CH-CH=CH-), 4.54 (1H, dAB, $J = 11.0$ Hz, -HCHPh), 3.99 (1H, dAB, $J = 11.0$ Hz, -HCHPh), 4.17 (2H, s, -CH₂OSE), 4.08 (2H, s, -CH₂OH), 3.54-3.49 (2H, m, -CH₂CH₂OTMS), 3.34 (2H, s, -COCH₂CO-), 3.26-3.19 (1H, m, -CH(OBn)-), 2.62 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, -CH₂CH₂C(=O)-), 2.52 (1H, sextuplet, $J = 7.0$ Hz, -

CH(CH₃)-), 2.36 (2H, q, J = 7.0 Hz, -CH₂CH=), 2.26-2.13 (3H, m, -CH₂C(CH₃)= et -OH), 1.72 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.70-1.49 (2H, m, -CH₂CH(OBn)-), 1.46 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1.04 (3H, d, J = 7.0 Hz, -CH(CH₃)-), 0.98-0.93 (2H, m, -CH₂TMS), 0.01 (9H, s, -Si(CH₃)₃).

(6E,8E,14Z)-(10S,11S)-11-Benzyloxy-15-chlorométhyl-10,14-diméthyl-3-oxo-16-(triméthylsilyléthoxy)hexadéca-6,8,14-triénoate de *tert*-butyle (175)

À une solution de l'alcool **174** (22 mg, 0.037 mmol) dans le tétrahydrofurane (2 mL) à température ambiante ont été ajoutés la triphénylphosphine (11 mg, 0.040 mmol) et l'hexachloroacétone (4.5 µL, 0.029 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 30 min à température ambiante puis traité avec de l'eau (2 mL) et de l'éther. Le mélange a été séparé et extrait avec de l'éther (3 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune **175** (19 mg, 83%). Le produit a été traité immédiatement dans les conditions de macrocyclisation.

**(4E,6E,12Z)-(8S,9S,15R)-9-Benzyloxy-15-(*tert*-butoxy)carbonyl-8,12-diméthyl-13-(triméthylsilyléthoxyméthyl)cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one et
(4E,6E,12Z)-(8S,9S,15S)-9-Benzyloxy-15-(*tert*-butoxy)carbonyl-8,12-diméthyl-13-(triméthylsilyléthoxyméthyl)cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one (176)**

À une suspension de carbonate de césium (50 mg, 0.15 mmol) et d'iodure de césium (40 mg, 0.15 mmol) dans l'acétone (5 mL) à 60°C a été ajoutée durant une période de 15 h (à l'aide d'une pompe seringue) une solution de chlorure **175** (19 mg, 0.031 mmol) dans l'acétone (1.2 mL). Le mélange réactionnel a été refroidi à température ambiante, concentré sous pression réduite, traité avec de l'eau (6 mL) et de l'éther (5 mL) puis séparé. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 3 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en

chlorure de sodium (10 mL), séchées avec sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (7:93) pour donner une huile jaune **176** (13 mg, 72 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) mélange environ 1:1 d'épimères en C15, stéréochimie non-assignée, signaux dédoublés identifiés par une demi-intégration, i.e. H/2: 7.35-7.27 (5H, m, -ArH), 6.13-5.88 (2H, m, =CH-CH=), 5.61-5.33 (2H, m, -CH=CH-CH=CH-), 4.63 (1H/2, dAB, $J = 11.5$ Hz, -OHCHPh), 4.61 (1H/2, dAB, $J = 11.5$ Hz, -OHCHPh), 4.43 (1H/2, dAB, $J = 11.5$ Hz, -OHCHPh), 4.41 (1H/2, dAB, $J = 11.5$ Hz, -OHCHPh), 3.93-3.66 (2H, m, -CH₂OSE), 3.44-3.33 (3H, m, -CH₂CH₂TMS et -CH(CO₂*t*-Bu)CO-), 3.27-3.18 (1H/2, m, -CH(OBn)-), 3.17-3.10 (1H/2, m, -CH(OBn)-), 2.75-2.14 (9H, m, -CH₂C(CH₃)=, -CH₂C(CH₂OSE)=, =CHCH₂CH₂C(=O)- et -CH(CH₃)-), 1.90 (2H/2, td, $J = 13.0, 3.5$ Hz, -CH₂CH(OBn)-), 1.83-1.60 (2H/2, m, -CH₂CH(OBn)-), 1.71 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.45 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1.10 (3H/2, d, $J = 6.5$ Hz, -CH(CH₃)-), 1.08 (3H/2, d, $J = 6.5$ Hz, -CH(CH₃)-), 0.00 (9H, s, -Si(CH₃)₃).

(4E,6E,12Z)-(8S,9S)-9-Benzoyloxy-8,12-diméthyl-13-

(triméthylsilyléthoxyméthyl)cyclopentadéca-4,6,12-trién-1-one (177)

À une solution du β -cétoester **176** (11 mg, 0.019 mmol) dans la 2,4,6-collidine (2 mL) à température ambiante ont été ajoutés l'iodure de lithium (25 mg, 0.19 mmol) et de l'eau (7 μL , 0.33 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé à 115-120°C durant 2.5 h, puis à 140°C pendant 2 h, concentré sous pression réduite (à l'aide de la pompe mécanique), coévaporé avec du toluène (4 x 2.5 mL). Le résidu a été traité avec de l'eau (2 mL) et de l'éther (2 mL), les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (2 x 8 mL), avec une solution de thiosulfate de sodium (0.1 M, 2 x 8 mL), avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchées avec du sulfate de

magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune **177** (4.5 mg, 50%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.38-7.25 (5H, m, -ArH), 6.06-5.87 (2H, m, =CH-CH=), 5.59 (1H, dt, $J = 14.5, 7.5$ Hz, =CHCH₂-), 5.37 (1H, dd, $J = 14.5, 10.0$ Hz, =CHCH(CH₃)-), 4.61 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, -HCHPh), 4.44 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, -HCHPh), 3.86 (1H, dAB, $J = 10.5$ Hz, -HCHOSE), 3.80 (1H, dAB, $J = 10.5$ Hz, -HCHOSE), 3.45-3.39 (2H, m, -CH₂CH₂TMS), 3.05 (1H, dt, $J = 9.5, 4.0$ Hz, -CH(OBn)-), 2.53-1.89 (11H, m, -CH₂C(CH₃)=, -CH₂CH₂COCH₂CH₂- et -CH(CH₃)-), 1.69 (3H, s, -C(CH₃)=), 1.62-1.53 (2H, m, -CH₂CH(OBn)-), 1.09 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, -CH(CH₃)-), 0.95-0.90 (2H, m, -CH₂TMS), 0.00 (9H, s, -Si(CH₃)₃).

(3S,11R)-17,19-Dinor-8-épi-11-((R)-1-éthoxy)éthoxy-3-(triisopropylsilyloxy)aphidicol-6-én-16-one et (3S,11R)-17,19-dinor-8-épi-11-((S)-1-éthoxy)éthoxy-3-(triisopropylsilyloxy)aphidicol-6-én-16-one (198**)**

À une solution de l'alcool **88** (9.1 mg, 20 μmol) dans le dichlorométhane (1 mL) à température ambiante, a été ajouté l'éthoxyvinyléther (3.9 μL , 41 μmol) et l'acide p-toluènesulfonique (2 cristaux). Le mélange réactionnel a été agité 2 h à température ambiante, puis de l'éthoxyvinyléther (3.9 μL , 41 μmol) et l'acide p-toluènesulfonique (2 cristaux) ont été ajoutés de nouveau. Le mélange a été agité durant 15 h puis traité avec une solution aqueuse à demi-saturée en bicarbonate de sodium (1 mL). Après addition de dichlorométhane (1 mL), les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (4 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile jaune **198** (1.4 mg, 14 %; 35 % après récupération du produit de départ **88**).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) mélange environ 1:1 d'épimères au niveau de l'éthoxyéthyléther, stéréochimie non-assignée, signaux dédoublés identifiés par une demi-intégration, i.e. $\text{H}/2$: 5.73-5.59 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 4.76 (1H/2, q, $J = 5.0$ Hz, $\text{EtOCH}(\text{CH}_3)\text{O}-$), 3.74 (1H/2, q, $J = 5.0$ Hz, $\text{EtOCH}(\text{CH}_3)\text{O}-$), 4.29 (1H/2, d large, $J = 5.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{OEE})-$), 3.98 (1H/2, d large, $J = 4.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{OEE})-$), 3.57-3.37 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), 3.30 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 2.92 (1H, m, $-\text{HCHC}(=\text{O})-$), 2.58-0.80 (13H, autres CH , CH_2 et CH_3), 1.08 (21H, s, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.91 (3H/2, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2)-$), 0.85 (3H/2, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2)-$).

IR (film, ν cm^{-1}): 2940, 2865, 1710, 1665.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.45 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, $-\text{CHO}$), 5.91 (2H, mAB, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 3.28 (1H, td, $J = 10.0, 5.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 2.60-0.80 (15H, m, autres CH et CH_2), 1.07 (3H, d, $J = 8.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1.06 (21H, s, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.86 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2)-$).

SM (m/e): 473 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$).

Masse exacte pour $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$) théorique: 473.3451; expérimentale: 473.3448 ± 0.0014 .

(3S,11R)-8-Épi-19-nor-3-(triisopropylsilyloxy)aphidicola-6,16-diène-11-ol (89)

À une suspension de bromure de méthyltriphénylphosphonium (174 mg, 0.49 mmol) dans le tétrahydrofurane (1 mL) à 0°C , a été ajoutée une solution de bis(triméthylsilylamidure) de potassium dans le toluène (0.58 M, 765 mL, 0.44 mmol). Le mélange a été agité durant 30 min à température ambiante (la solution devient jaune) puis refroidie à 0°C . Une solution de la cétone **88** (39.6 mg, 0.089 mmol) dans le tétrahydrofurane (1 mL + 2 x 0.5 mL pour rincer) a été ajoutée, le mélange réactionnel a été agité 15 min à température ambiante puis a été traité avec de l'eau (3 mL) et de l'éther (3 mL). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (6 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le

produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile **89** (37.5 mg, 95 %).

$[\alpha]_D^{23}$ -59.1° (c = 0.870, chloroforme).

IR (film, ν cm⁻¹): 3450, 2935, 2865, 1460.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.69-5.62 (1H, m) et 5.57 (1H, dt, J = 9.5, 3.0 Hz)(-CH=CH-), 4.82 (1H, t, J = 2.0 Hz, =HCH), 4.71 (1H, t, J = 2.0 Hz, =HCH), 3.97 (1H, s large, -CH(OH)-), 3.28 (1H, td, J = 9.5, 5.0 Hz, -CH(OTIPS)-), 2.62 (1H, t, J = 5.5 Hz, -HCHC(=CH₂)-), 2.41-2.27 (2H, m), 2.24 (1H, td, J = 14.5, 6.0 Hz), 1.98 (1H, dd, J = 13.0, 10.0 Hz), 1.81 (1H, td, J = 12.5, 6.0 Hz), 1.72 (1H, td, J = 9.5, 4.5 Hz), 1.65-1.28 (8H, m)(autres CH, CH₂ et OH), 1.08 (21H, s, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.06 (3H, d, J = 8.5 Hz, -CH(CH₃)-), 0.91 (3H, s, -(CH₃)C(CH₂-)-).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 148.68, 133.63, 132.61, 110.12, 77.72, 76.58, 49.86, 49.41, 46.88, 40.75, 40.08, 38.53, 32.87, 32.59, 31.22, 28.47, 28.31, 18.36, 18.29, 17.98, 17.64, 12.94.

SM (m/e): 401 (M⁺ - C₃H₇).

Masse exacte pour C₂₅H₄₁O₂Si (M⁺ - C₃H₇) théorique: 401.2876; expérimentale: 401.2871 ± 0.0012.

(3S,11R,16R)-8-Épi-16,17-époxy-19-nor-3-(triisopropylsilyloxy)aphidicol-6-én-11-ol (90)

À une solution de l'exométhylène **89** (10 mg, 0.022 mmol) dans le toluène (0.5 mL) à 0°C, ont été ajoutés le vanadylacétylacétonate (bout de spatule) et une solution de *t*-butylhydroperoxyde dans le décane (5.5 M, 82 μ L, 0.45 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 5 min à 0°C (la solution passe de vert à rouge-brun) puis 40 min à température ambiante. Le mélange ensuite été refroidi à 0°C et une solution aqueuse saturée en iodure de sodium (1 mL) a été ajoutée pour détruire l'excès de *t*-butylhydroperoxyde, puis une solution aqueuse saturée en thiosulfate de sodium (1 mL) a été ajoutée pour détruire l'iode formé. Après 5 min d'agitation à 0°C puis 45

min à la température ambiante, la solution s'est décolorée. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60) pour donner une huile **90** (4.2 mg, 41 %).

$[\alpha]_D^{23}$ -51.8° (c = 0.570, chloroforme).

IR (film, ν cm⁻¹): 3580, 3490, 2940, 2865, 1100.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.65 (1H, dtAB, J = 9.0, 2.0 Hz) et 5.59 (1H, dtAB, J = 9.0, 3.0 Hz) (-CH=CH-), 4.06 (1H, dd large, J = 6.0, 5.0 Hz, -CH(OH)-), 3.29 (1H, td, J = 9.5, 4.5 Hz, -CH(OTIPS)-), 2.64 (1H, d, J = 6.0 Hz, -CH(OH)-), 2.55 (1H, d, J = 4.5 Hz, -HCHO-), 2.49 (1H, d, J = 4.5 Hz, -HCHO-), 2.33 (1H, t large, J = 7.0 Hz, -CH(CH(OH)-)), 2.29-2.10 (2H, m), 1.96 (1H, dd, J = 13.5, 10.5 Hz), et 1.80-0.80 (10H, m) (autres CH et CH₂), 1.07 (21H, s, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.06 (3H, d, J = 6.0 Hz, -CH(CH₃)-), 0.92 (3H, s, -(CH₃)C(CH₂-)).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 133.11, 132.94, 77.75, 77.62, 60.51, 49.93, 49.01, 46.88, 45.52, 40.05, 39.85, 32.28, 31.15, 30.53, 29.71, 27.33, 24.93, 18.29, 17.83, 17.65, 12.92.

SM (m/e): 417 (M⁺ - C₃H₇).

Masse exacte pour C₂₄H₄₁O₃Si (M⁺ - C₃H₇) théorique: 417.2825; expérimentale: 417.2820 ± 0.0012.

(3S,11R,16R)-8-Épi-19-nor-3-(triisopropylsilyloxy)aphidicol-6-ène-11,16,17-triol (199)

À une solution de l'époxyde **90** (16.5 mg, 0.036 mmol) dans le 1,4-dioxane (0.5 mL) à température ambiante, a été ajoutée une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (1 M, 0.5 mL). Le mélange réactionnel a été chauffé à reflux durant 4 h, puis a été refroidi à température ambiante. Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 M, 0.5 mL) et de l'éther (2 mL) ont été ajoutés. Les phases ont été séparées et la phase

aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (1 x 5 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol, d'acétate d'éthyle et de chloroforme (10:30:60) pour donner une huile **199** (12.7 mg, 74 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.63-5.55 (2H, m)(-CH=CH-), 4.23 (1H, q, J = 5.0 Hz) et 4.22-3.22 (3H, m)(-CH(OH)-, -CH(OTIPS)- et -CH₂OH), 2.38-2.05 (2H, m), 1.89 (1H, dd, J = 14.5, 10.0 Hz), et 1.80-1.24 (11H, m)(autres CH et CH₂), 1.10-1.03 (24H, m, -Si(CH(CH₃)₂)₃ et -CH(CH₃-), 0.92 (3H, s, -(CH₃)C(CH₂-)).

(3S,6R,7S,11R)-8-Épi-19-nor-3-(triisopropylsilyloxy)aphidicol-16-ène-6,7,11-triol (202)

À une solution de l'exométhylène **89** ((2.0 mg, 4.5 μmol) dans le dichlorométhane (1 mL) à -78°C, a été ajoutée une solution de *N,N,N,N*-tétraméthyléthylènediamine dans le dichlorométhane (0.1 M, 50 μL, 5.4 μmol) puis une solution de tétraoxyde d'osmium dans le dichlorométhane (0.05 M, 100 μL, 4.9 μmol). Le mélange réactionnel a été agité 90 min à -78°C puis une solution de *N,N,N,N*-tétraméthyléthylènediamine dans le dichlorométhane (0.1 M, 25 μL, 2.7 μmol) et une solution de tétraoxyde d'osmium dans le dichlorométhane (0.05 M, 50 μL, 2.5 μmol) ont été ajoutées. Après 25 min supplémentaires à -78°C, de l'allylcool (15 μL, 200 μmol) a été ajouté. Le mélange a été agité 1 h à -78°C puis a été réchauffé à la température ambiante et concentré sous pression réduite. Au résidu ont été ajoutés le tétrahydrofurane (1 mL) et une solution aqueuse saturée en sulfite de sodium (1 mL). Le mélange a été chauffé à reflux durant 3 h, refroidi à la température ambiante et traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (2 mL) et de l'acétate d'éthyle (2 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été

séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **202** n'a pas été purifié.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.75 (1H, s large, $=\text{HCH}$), 4.65 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, $=\text{HCH}$), 4.33-4.26 (3H, m, 3 x $-\text{CH}(\text{OH})-$), 3.29 (1H, td, $J = 9.5, 5.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 3.17 (1H, dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz), 3.33-2.71 (11H, m), 1.59 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.41-2.25 (2H, m), 2.10 (1H, dd, $J = 13.5, 6.0$ Hz) et 1.92-1.42 (10H, m) (autres CH , CH_2 et OH), 1.21 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1.06 (21H, s, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.05 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2)-$).

(16Z)-(3S,11R)-8-Épi-17-méthoxy-19-nor-3-(triisopropylsilyloxy)aphidicola-6,16-diène-11-ol et (16E)-(3S,11R)-8-épi-17-méthoxy-19-nor-3-(triisopropylsilyloxy)aphidicola-6,16-diène-11-ol (203)

À une suspension de chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium (425 mg, 1.24 mmol) dans le tétrahydrofurane (6 mL) à -78°C a été ajouté le une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium dans le toluène (0.50 M, 2.43 mL, 1.22 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à -78°C durant 5 min puis 30 min à 0°C . La solution résultante a été refroidie à -78°C puis a été ajouté à l'aide d'une canule une solution de la cétone **88** (54.3 mg, 0.122 mmol) dans le tétrahydrofurane (2 mL, 2 x 0.5 mL pour rincer). Le mélange a été agité 5 min à -78°C puis 2 h, à 0°C . La solution a été traitée avec un mélange d'eau (7 mL) et d'éther (3 mL) puis les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (7:93) pour donner une mousse blanche **203** (54.8 mg, 95 %).

$[\alpha]_D^{23} -63.4^\circ$ ($c = 1.380$, dichlorométhane).

IR (film, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3467.0, 2942.6, 2865.8, 1462.5, 1125.8, 1101.9, 883.6, 667.5.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) mélange 1,7:1, stéréochimie non-assignée, signaux dédoublés identifiés par une demi-intégration, i.e. H/2): 6.00 (1H/2, d, $J = 1.5$ Hz, $=\text{CH}\text{OCH}_3$), 5.79 (1H/2, d, $J = 2.0$ Hz, $=\text{CH}\text{OCH}_3$), 5.66-5.62 (1H, m) et 5.55 (1H, dt, $J = 9.0, 3.0$ Hz) ($-\text{CH}=\text{CH}-$), 3.98-3.73 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 3.58 (3H/2, s, $-\text{OCH}_3$), 3.52 (3H/2, s, $-\text{OCH}_3$), 3.29-3.18 (2H, m, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$ et autre CH), 2.63 (1H/2, dd, $J = 15.0, 5.5$ Hz) et 2.42-1.14 (14H, m)(autres CH et CH_2), 1.07 (21H, s, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.05 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 0.90 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2)-$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 141.62, 133.85, 133.65, 132.41, 115.77, 77.75, 76.59, 75.95, 59.56, 50.06, 46.74, 45.08, 40.81, 40.55, 40.08, 38.56, 33.82, 32.79, 32.46, 31.23, 28.38, 27.22, 23.65, 19.78, 18.31, 18.16, 17.65, 12.92, 12.28.

SM (m/e): 474 (M^+).

Masse exacte pour $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}$ (M^+) théorique: 474.3529; expérimentale: 474.3538 ± 0.0014 .

(3S,11R,16R,17S)-8-Épi-16,17-[(S)-éthylidène]dioxy-17-méthoxy-19-nor-3-(triisopropylsilyloxy)aphidicol-6-én-11-ol (207) et (3S,11R,16R)-8-épi-11,16-[(S)-éthylidène]dioxy-19-nor-3-(triisopropylsilyloxy)aphidicol-6-én-17-ol (208)

À une solution d'acide *m*-chloroperbenzoïque (9 mg, 0.053 mmol) dans le dichlorométhane (2.5 mL) à température ambiante a été ajouté le carbonate de lithium (16 mg, 0.21 mmol). Le mélange a été agité 30 min à -78°C et a été additionné l'éther d'énol méthylique **203** (10 mg, 0.021 mmol) en solution dans le dichlorométhane (100 μL). Le mélange réactionnel a été agité 3 h à -78°C puis traité avec du thiosulfate de sodium pentahydraté (131 mg, 0.53 mmol). Après 10 min d'agitation à -78°C , de l'eau a été ajoutée puis le mélange a été réchauffé à température ambiante. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 1.5 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (5 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **205** a été utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution de l'époxyde brut **205** dans le dichlorométhane (2 mL) à 0°C a été ajouté l'acide *p*-toluènesulfonique (1 cristal) puis l'acétaldéhyde (12 µL, 0.21 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à 0°C durant 2 h puis a été rajouté de l'acétaldéhyde (12 µL, 0.21 mmol). Après 45 min d'agitation, de l'eau (2 mL) a été ajoutée puis les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **206** a été utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution de l'aldéhyde brut **206** dans l'éthanol (2 mL) à 0°C, a été ajouté le borohydrure de sodium (4 mg, 0.11 mmol). Après 3 h d'agitation à 0°C, une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (2 mL) a été ajoutée, les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (4 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90 à 30:70) pour donner une mousse blanche (3.9 mg en composé **208**, 37 % pour 3 étapes; 1.8 mg en composé **207**, 17 % pour 3 étapes).

207:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.62-5.58 (2H, s, -CH=CH-), 5.45 (1H, q, J = 6.5 Hz, -OCH(CH₃)O-), 4.63 (1H, s, -CH(OCH₃)-), 4.45 (2H, d large, J = 9.0 Hz, -OH), 3.92 (1H, dd, J = 9.0, 5.0 Hz, -CH(OH)-), 3.40 (3H, s, CH₃O-), 3.30 (1H, td, J = 9.5, 4.0 Hz, -CH(OTIPS)-), 2.24-2.12 (2H, m), 2.03 (1H, td, J = 12.0, 6.5 Hz), 1.88-1.44 (8H, m) et 1.33-1.15 (2H, m)(autres CH, CH₂), 1.41 (3H, d, J = 6.5 Hz, -OCH(CH₃)O-), 1.09 (21H, s, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz, -CH(CH(CH₃)-)-), 0.91 (3H, s, -(CH₃)C(CH₂)-).

208:

[α]²³_D -61.8° (c = 0.575, dichlorométhane).

IR (film, ν cm^{-1}): 3452.4, 2942.0, 2865.6, 1461.5, 1103.6, 883.2, 670.1.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.59 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 5.21 (1H, q, $J = 4.5$ Hz, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}-$), 4.22 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{OCH}(\text{CH}_3)-)-$), 3.44 (1H, dAB, $J = 11.5$ Hz, $-\text{HCHOH}$), 3.35 (1H, dAB, $J = 11.5$ Hz, $-\text{HCHOH}$), 3.29 (1H, td, $J = 9.5, 4.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 2.85 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}(-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})-)-$), 2.38-2.05 (2H, m), 1.92 (1H, dd, $J = 14.0, 10.5$ Hz) et 1.82-1.18 (10H, m)(autres CH et CH_2), 1.26 (3H, d, $J = 4.5$ Hz, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}-$), 1.07 (21H, s, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.06 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)-)-$), 0.86 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2-)-$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 133.28, 133.13, 91.36, 77.73, 77.50, 66.93, 47.12, 40.00, 39.92, 33.90, 32.51, 31.25, 29.94, 27.91, 25.36, 21.49, 18.37, 18.29, 18.04, 17.64, 12.92.

SM (m/e): 461 ($M - \text{C}_3\text{H}_7$).

Masse exacte pour $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Si}$ ($M - \text{C}_3\text{H}_7$) théorique: 461.3087; expérimentale: 461.3093 ± 0.0014 .

(3S,11R,16R,17S)-8-Épi-16,17-[(S)-éthylidène]dioxy-17-méthoxy-19-noraphidicol-6-ène-3,11-diol (211)

À une solution du silyléther **207** (14.5 mg, 26.6 μmol) dans le tétrahydrofurane (1.5 mL) à température ambiante, a été ajoutée une solution de fluorure de tétra-*n*-butylammonium dans le tétrahydrofurane (1.0 M, 290 μL). Après 20 h d'agitation, une solution de fluorure de tétra-*n*-butylammonium dans le tétrahydrofurane (1.0 M, 145 mL) a été ajoutée de nouveau. Le mélange réactionnel a été agité 3 h supplémentaires à température ambiante puis a été traité avec de l'eau (2.0 mL) et de l'éther (1.5 mL). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50) pour donner un solide blanc **211**.

(9.3 mg, 92 %). Des cristaux ont été obtenus par dissolution du composé **211** dans un minimum d'hexane chaud et refroidissement lent.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.57 (1H, dt, $J = 10.0, 1.5$ Hz) et 5.58 (1H, dt, $J = 10.0, 3.0$ Hz)($-\text{CH}=\text{CH}-$), 5.47 (1H, q, $J = 5.0$ Hz, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}-$), 4.63 (1H, s, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$), 4.48 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}(\text{OH})-)-$), 3.94 (1H, dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}(\text{OH})-)-$), 3.41 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3.28 (1H, td, $J = 10.0, 4.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 2.21 (1H, t, $J = 5.5$ Hz, $-\text{CH}_2(\text{CH}(\text{CH}(\text{OH})-)-$), 2.25 (1H, s large), 2.05 (1H, td, $J = 12.5, 6.5$ Hz), 1.88-1.24 (12H, m)(autres CH , CH_2 et OH), 1.41 (3H, d, $J = 5.0$ Hz, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}-$), 1.09 (3H, d, $J = 5.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)-)-$), 0.92 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2-)-$).

(3S,11R,16R)-17-Benzoyloxy-8-épi-11,16-[(S)-éthylidène]dioxy-19-nor-3-(triisopropylsilyloxy)aphidicol-6-ène (212)

À une solution de l'alcool **208** (4.8 mg, 9.5 μmol) dans un mélange de tétrahydrofurane (0.3 mL) et de *N,N*-diméthylformamide (0.3 mL) à température ambiante ont été ajoutés le bromure de benzyle (11 μL , 0.093 μmol), l'iodure de tétra-*n*-butylammonium (3.5 mg, 9.5 μmol) puis l'hydruure de sodium en dispersion dans l'huile (60%, 3.3 mg, 47.5 μmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 6 h, traité avec de l'eau (0.5 mL)(lentement) et un mélange d'éther et d'hexanes (1:10, 0.5 mL). Les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:10, 3 x 0.5 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (5:95) pour donner une mousse blanche **212** encore impure, utilisée sans autre purification pour la prochaine réaction.

$[\alpha]_D^{23} -45.5^\circ$ ($c = 1.490$, dichlorométhane).

IR (film, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2938.8, 2860.5, 1454.8, 1100.6, 879.0, 667.4.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.40-7.27 (5H, m, $-\text{ArH}$), 5.60 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 5.27 (1H, q, $J = 5.0$ Hz, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}-$), 4.65 (1H, dAB, $J = 12.5$ Hz, $-\text{HCHAr}$), 4.55 (1H, dAB, $J = 12.5$ Hz, $-\text{HCHAr}$), 4.20 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{OCH}(\text{CH}_3)-)$), 3.42 (1H, dAB, $J = 10.5$ Hz, $-\text{HCHOBn}$), 3.35-3.27 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OTIPS})-$), 3.32 (1H, dAB, $J = 10.5$ Hz, $-\text{HCHOBn}$), 2.91 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_2\text{OBn})-$), 2.29-2.23 (2H, m), 1.99 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 1.94 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), et 1.81-1.23 (9H, m)(autres CH et CH_2), 1.27 (3H, d, $J = 5.0$ Hz, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}-$), 1.10 (21H, s, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.08 (3H, d, $J = 8.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)-)$), 0.88 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2)-$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 133.46, 133.06, 128.41, 128.33, 127.79, 127.47, 127.43, 90.87, 77.76, 77.29, 75.06, 73.49, 47.15, 39.99, 39.92, 38.69, 34.74, 32.49, 31.28, 29.94, 28.13, 25.30, 21.52, 18.37, 18.30, 17.94, 17.65, 12.92.

SM (m/e): 551 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_2$).

Masse exacte pour $\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$) théorique: 551.3556; expérimentale: 551.356 ± 0.00016 .

(3S,11R,16R)-17-Benzoyloxy-8-épi-11,16-[(S)-éthylidène]dioxy-19-noraphidicol-6-én-3-ol (213)

À une solution du silyléther impur **212** dans le tétrahydrofurane (1 mL) à température ambiante a été ajoutée une solution de fluorure de tétra-*n*-butylammonium dans le tétrahydrofurane (1.0 M, 26 μL , 2.6 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h, traité avec de l'eau (1 mL) et de l'éther (0.5 mL). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 0.5 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30:70) pour donner une mousse blanche **213** (3.0 mg, 73 % pour 2 étapes).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -84.6^\circ$ ($c = 0.960$, dichlorométhane).

IR (film, ν cm^{-1}): 3420.0, 2930.5, 2868.2, 1453.3, 11.01, 733.9.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.38-7.26 (5H, m, $-\text{ArH}$), 5.67-5.53 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 5.26 (1H, q, $J = 5.0$ Hz, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}-$), 4.63 (1H, dAB, $J = 12.5$ Hz, $-\text{HCHAr}$), 4.52 (1H, dAB, $J = 12.5$ Hz, $-\text{HCHAr}$), 4.19 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{OCH}(\text{CH}_3)-)$), 3.40 (1H, dAB, $J = 10.5$ Hz, $-\text{HCHOBN}$), 3.30 (1H, dAB, $J = 10.5$ Hz, $-\text{HCHOBN}$), 3.20-3.12 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 2.89 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, $-(\text{CH}-)\text{C}(\text{CH}_2\text{OBN})-$), 2.28-2.11 (2H, m), 1.95 (1H, dd, $J = 14.0, 10.5$ Hz) et 1.81-1.49 (10H, m)(autres CH et CH_2), 1.26 (3H, d, $J = 5.0$ Hz, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}-$), 1.07 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)-)$), 0.86 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2-)$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 138.64, 133.79, 132.52, 128.33, 127.48, 127.42, 90.90, 77.33, 77.26, 76.60, 75.07, 73.48, 51.74, 46.85, 39.93, 38.85, 34.71, 32.34, 30.69, 29.90, 28.10, 25.30, 21.51, 17.83, 17.01.

SM (m/e): 438 (M^+).

Masse exacte pour $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2$ (M^+) théorique: 438.2770; expérimentale: 438.2761 ± 0.0013 .

(11*R*,16*R*)-17-Benzoyloxy-8-épi-11,16-[(*S*)-éthylidène]dioxo-19-noraphidicol-6-én-3-one (214)

À une solution de l'alcool **213** (18.8 mg, 42.9 μmol) dans le dichlorométhane (2 mL) a été ajouté le periodinane de Dess-Martin (91 mg, 214 μmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité durant 30 min à température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (2 mL) et avec du thiosulfate de sodium pentahydraté (110 mg, 430 μmol). La solution a été agitée jusqu'à ce que le mélange devienne homogène (15 min). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (1 x 3 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80) pour donner une mousse blanche **214** (13.3 mg, 71%).

$[\alpha]_D^{23}$ -85.7° (c = 0.665, dichlorométhane).

IR (film, ν cm⁻¹): 2927.0, 1709.0, 1100.8.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.38-7.27 (5H, m, -ArH), 5.68 (1H, dt, J = 9.0, 2.0 Hz, -CH=CH-), 5.58 (1H, dt, J = 9.0, 3.5 Hz, -CH=CH-), 5.27 (1H, q, J = 5.0 Hz, -OCH(CH₃)O-), 4.63 (1H, dAB, J = 12.5 Hz, -HCHAR), 4.52 (1H, dAB, J = 12.5 Hz, -HCHAR), 4.25 (1H, d, J = 6.0 Hz, -CH(OCH(CH₃))-), 3.40 (1H, dAB, J = 10.5 Hz, -HCHOBN), 3.30 (1H, dAB, J = 10.5 Hz, -HCHOBN), 2.92 (1H, t, J = 6.0 Hz, -(CH-)C(CH₂OBn)-), 2.59 (1H, td, J = 14.5, 6.0 Hz, -H(ax)CHC(=O)-), 2.41 (1H, qn, J = 6.5 Hz, -C(=O)CH(CH₃)-), 2.31 (1H, ddd, J = 14.5, 4.0, 3.0 Hz, -HCH(éq)C(=O)-), 2.24-2.16 (2H, m), 2.06-1.83 (4H, m) et 1.52-1.18 (4H, m)(autres CH et CH₂), 1.26 (3H, d, J = 5.0 Hz, -OCH(CH₃)O-), 1.10 (3H, s, -(CH₃)C(CH₂)-), 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz, -C(=O)CH(CH₃)-).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 213.17, 139.60, 134.50, 132.23, 138.34, 127.45, 91.02, 77.69, 77.17, 74.97, 73.48, 51.80, 50.12, 45.21, 39.91, 38.88, 37.96, 34.66, 34.53, 29.81, 28.01, 25.28, 21.46, 17.39, 12.93.

SM (m/e): 436 (M⁺).

Masse exacte pour C₂₈H₃₆O₄ (M⁺) théorique: 436.2613; expérimentale: 436.2622 \pm 0.0013.

(11R,16R)-17-Benzoyloxy-11,16-dihydroxy-8-épi-19-noraphidicol-6-én-3-one (**215**)

À une solution de l'acétaldéhyde **214** (1.9 mg, 4.4 μ mol) dans le méthanol (1 mL) à température ambiante a été ajouté de l'acide chlorhydrique (10 μ L). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 20 h puis traité avec du carbonate de potassium (pincée). La solution a été concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie préparative sur silice en éluant avec un mélange de méthanol, d'acétate d'éthyle et de chloroforme (1:3:6) pour donner une huile **215** (1.6 mg, 90%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.40-7.29 (5H, m, -ArH), 5.69 (1H, dt, J = 9.0, 2.0 Hz) et 5.57 (1H, dt, J = 9.0, 3.5 Hz)(-CH=CH-), 5.01 (1H, massif, -OH), 4.59 (1H,

dAB, $J = 12.0$ Hz, $-\underline{\text{H}}\text{CHAr}$), 4.53 (1H, dAB, $J = 12.0$ Hz, $-\text{HCH}\underline{\text{A}}\text{r}$), 4.00 (1H, massif, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 3.42 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, $-\underline{\text{H}}\text{CHOBN}$), 3.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, $-\text{HCH}\underline{\text{O}}\text{BN}$), 3.14 (1H, massif) et 2.30-1.34 (12H)(autres, $\underline{\text{CH}}$, $\underline{\text{CH}}_2$ et OH), 2.60 (1H, td, $J = 14.5$, 5.5 Hz, $-\underline{\text{H}}(\text{ax})\text{CHC}(=\text{O})-$), 2.42 (1H, qn, $J = 6.0$ Hz, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1.15 (3H, s, $-(\underline{\text{CH}}_3)\text{C}(\text{CH}_2)-$), 1.09 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)-$).

SM (m/e): 392 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

(11*R*,16*R*)-8-Épi-11,16-[(*S*)-éthylidène]dioxy-17-méthoxyméthoxy-19-noraphidicolan-3-one (217)

À une solution du composé **215** (4.3 mg, 9.8 μmol) dans l'acétate d'éthyle (2 mL) à température ambiante, a été ajouté le palladium adsorbé sur charbon (10 %, bout de spatule), puis a été bullé l'hydrogène (bullage fort pour purger au début, puis bullage lent) durant 75 min. Le mélange réactionnel a été filtré sur célite (couche de 1 cm), lavé avec de l'acétate d'éthyle et concentré sous pression réduite. Le produit brut **216** a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction.

À une solution de l'alcool brut **216** dans le dichlorométhane (1 mL) à 0°C, a été ajoutée la *N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine (86 μL , 490 μmol) puis le méthoxychlorométhane (38 μL , 490 μmol). Le mélange réactionnel a été agité 19 h à température ambiante puis a été traité avec de l'eau (1 mL). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60) pour donner une huile **217** (2.6 mg, 68% pour 2 étapes).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.68 (1H, q, $J = 5.5$ Hz, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}-$), 4.57 (1H, dAB, $J = 6.0$ Hz, $-\text{OH}\underline{\text{CH}}\text{OCH}_3$), 4.63 (1H, dAB, $J = 6.0$ Hz, $-\text{OHCH}\underline{\text{O}}\text{CH}_3$), 4.58 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{OCH}(\text{CH}_3))-$), 3.45 (1H, dAB, $J = 11.0$ Hz, $-\underline{\text{H}}\text{CHOMOM}$), 3.38 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3\text{O}-$), 3.35 (1H, dAB, $J = 11.0$ Hz, $-\text{HCH}\underline{\text{O}}\text{MOM}$), 2.83 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.60 (1H, td, $J = 14.5$, 5.5 Hz, $-\underline{\text{H}}(\text{ax})\text{CHC}(=\text{O})-$), 2.42 (1H, qn, $J = 6.0$ Hz, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1.15 (3H, s, $-(\underline{\text{CH}}_3)\text{C}(\text{CH}_2)-$), 1.09 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)-$).

(CH₂-)C(CH₂OMOM)-, 2.62-2.48 (1H, m, -H(ax)CHC(=O)-), 2.39-2.18 (3H, m) et 1.97-1.04 (H, m)(autres CH et CH₂), 1.38 (3H, s, -(CH₃)C(CH₂-)-), 1.28 (3H, d, J = 5.5 Hz, -OCH(CH₃)O-), 1.02 (3H, d, J = 7.0 Hz, -C(=O)CH(CH₃)-).

(3S,11R,16R)-17,17-Diméthoxy-8-épi-19-nor-3-(triisopropylsilyloxy)aphidicol-6-ène-11,16-diol (218)

À une solution d'acide *m*-chloroperbenzoïque (235 mg, 1.36 mmol) dans le dichlorométhane (45 mL) à température ambiante a été ajouté le carbonate de lithium (405 mg, 5.45 mmol). Le mélange a été agité 30 min à -78°C et a été additionné l'éther d'énol méthylique **203** (259 mg, 0.545 mmol) en solution dans le dichlorométhane (5 mL + 2 x 2.5 mL pour rincer). Le mélange réactionnel a été agité 3 h à -78°C puis traité avec du thiosulfate de sodium (2.16 g, 13.6 mmol). Après 10 min d'agitation à -78°C, de l'eau (23 mL) a été ajoutée puis le mélange a été réchauffé à température ambiante. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (2 x 40 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **205** a été utilisé sans purification pour la réaction suivante.

À une solution de l'époxyde brut **205** dans le méthanol (20 mL) à température ambiante a été ajouté l'acide *p*-toluènesulfonique (105 mg, 0.552 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 15 h à température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (5 mL) puis concentré. Le résidu a été dissous dans un mélange d'eau (5 mL) et d'éther (5 mL), puis les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (2 x 4 mL) puis de l'acétate d'éthyle (2 x 4 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (60:40) pour donner une

mousse blanche (20.6 mg en composé **218**, 7 %; 179 mg, 90%, en composé **219** dont la caractérisation est donnée ci-après).

$[\alpha]_D^{23}$ -130° (c = 0.300, dichlorométhane).

IR (film, ν cm⁻¹): 3393.7, 2942.4, 2866.4, 1462.7, 1079.6.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.65-5.52 (2H, m, -CH=CH-), 4.08 (1H, s, -CH(OCH₃)₂), 3.89 (1H, d, J = 4.0 Hz, -CH(OH)-), 3.51 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 3.50 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 3.28 (1H, td, J = 9.0, 4.0 Hz, -CH(OTIPS)-), 2.25 (1H, t, J = 5.0 Hz), 2.20-1.99 (2H, m), 1.87 (1H, dd, J = 12.5, 10.5 Hz) et 1.77-1.25 (10H, m) (autres CH et CH₂), 1.07 (21H, s, -Si(CH₃)₃), 1.05 (3H, d, J = 5.0 Hz, -CH(CH₃)-), 0.90 (3H, s, -(CH₃)C(CH₂)-).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 132.95, 131.64, 107.76, 78.67, 71.94, 57.20, 57.14, 41.68, 39.33, 39.13, 38.93, 36.58, 28.77, 28.48, 26.57, 24.48, 23.82, 18.38, 18.27, 18.15, 12.89, 12.26.

SM (m/e): 479 (M⁺ - C₃H₇).

Masse exacte pour C₃₀H₅₄O₂Si (M⁺ - C₃H₇) théorique: 479.3193; expérimentale: 479.3196 ± 0.0014.

(3S,11R,16R)-17,17-Diméthoxy-8-épi-19-noraphidicol-6-ène-3,11,16-triol (219)

Procédure à partir de l'époxyde 205:

Voir ci-haut.

Procédure à partir du silyléther 218:

À une solution du silyléther **218** (13.9 mg, 26.6 μ mol) dans le tétrahydrofurane (1 mL) à température ambiante a été ajoutée une solution de fluorure de tétra-*n*-butylammonium dans le tétrahydrofurane (1.0 M, 665 μ L, 665 μ mol). Le mélange réactionnel a été agité durant 40 h, traité avec de l'eau (1 mL) et de l'éther (0.5 mL). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 0.5 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été

purifié par chromatographie préparative en éluant avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (5:95) pour donner une mousse blanche **219** (6.5 mg, 67 %).

$[\alpha]^{23}_D -76.8^\circ$ (c = 1.000, dichlorométhane).

IR (film, ν cm^{-1}): 3342.1, 2445.0, 1458.6, 1079.2.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.63 (1H, dm, J = 9.0 Hz) et 5.55 (1H, dt, J = 9.0, 3.0 Hz) ($-\text{CH}=\text{CH}-$), 4.09 (1H, s, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.91 (1H, d, J = 4.5 Hz, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 3.52 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.51 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.14 (1H, td, J = 9.0, 5.0 Hz, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$), 2.25 (1H, t, J = 5.0 Hz), 2.20-2.02 (2H, m), 1.88 (1H, dd, J = 13.5, 10.0 Hz) et 1.79-1.25 (10H, m) (autres CH et CH_2), 1.07 (3H, d, J = 6.0 Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 0.90 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2)-$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 133.43, 132.27, 107.93, 78.57, 77.51, 76.30, 57.20, 57.14, 48.28, 46.58, 41.57, 39.27, 39.07, 38.72, 31.91, 30.52, 28.80, 28.11, 23.40, 17.01.

SM (m/e): 334 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$).

Masse exacte calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5$ ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$) théorique: 334.2144; expérimentale: 334.2149 ± 0.0010 .

(3S,11R,16R)-11,16-Carbonyldioxy-17,17-diméthoxy-8-épi-3-imidazolecarbonyl-19-noraphidicol-6-ène (220)

À une solution du triol **219** (179 mg, 0.488 mmol) dans le benzène (14 mL) à température ambiante a été ajouté l'imidazole (400 mg, 2.44 mmol). Le mélange réactionnel a été porté à reflux durant 2 h, puis a été refroidi à température ambiante. Le mélange a été traité avec de l'eau (14 mL) et séparé. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (2 x 7 mL) et de l'acétate d'éthyle (2 x 7 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle pour donner une mousse blanche **220** (228.3 mg, 96%).

$[\alpha]^{23}_D -33.7^\circ$ (c = 1.000, dichlorométhane).

IR (film, ν cm^{-1}): 2964.0, 1750.2, 1469.1, 1394.0.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8.13 (1H, s, Im-H), 7.42 (1H, s, Im-H), 7.06 (1H, s, Im-H), 5.68-5.58 (2H, m, -CH=CH-), 4.67-4.56 (2H, m, -CH(OC(=O)O-)-) et -CH(OC(=O)Im)-) 4.15 (1H, s, -CH(OCH₃)₂), 3.56 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃), 3.50 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 2.58 (1H, t, J = 5.0 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 14.0, 10.5 Hz), 2.25 (1H, t, J = 8.5 Hz) et 2.11-1.45 (11H, m) (autres CH et CH₂), 1.03 (3H, d, J = 6.0 Hz, -CH(CH₃)-), 0.97 (3H, s, -(CH₃)C(CH₂-)-).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 149.17, 148.45, 133.11, 131.68, 130.61, 117.07, 108.49, 87.37, 83.13, 82.23, 58.66, 57.79, 51.01, 46.42, 39.94, 38.32, 36.18, 33.91, 31.86, 28.18, 26.38, 25.97, 24.80, 17.99, 16.78.

SM (m/e): 486 (M^+).

Masse exacte pour $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$ (M^+) théorique: 486.2366; expérimentale: 486.2372 \pm 0.0014.

Point de fusion: 111°C.

(3S,11R,16R)-11,16-Carbonyldioxy-17,17-diméthoxy-8-épi-19-noraphidicol-6-én-3-ol (221)

À une solution du carbamate **220** (169 mg, 0.33 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) à 0°C, a été ajoutée une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (0.1 N, 5.6 mL, 0.56 mmol) préalablement refroidie à 0°C. Après 1.5 h à 0°C, une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (10 mL) a été ajoutée, puis les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 8 mL) et de l'acétate d'éthyle (3 x 8 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (1 x 25 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle (100%) pour donner une mousse blanche **221** (120.6 mg, 88 %; en plus de 8.1 mg, 7 %, en composé **219**).

$[\alpha]_D^{23}$ -67.3° (c = 1.000, dichlorométhane).

IR (film, ν cm^{-1}): 3433.8, 2926.0, 1743.3, 1462.4, 1083.6.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.61-5.54 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 4.58 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{O}-)$), 4.12 (1H, s, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.53 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.48 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.14-3.06 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 2.52 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 14.0, 10.5$ Hz), 2.19 (1H, t, $J = 9.5$ Hz) et 2.05-1.39 (12H, m)(autres CH et CH_2), 1.04 (3H, d, $J = 5.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 0.88 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2-$)).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 149.37, 132.84, 132.39, 108.47, 87.44, 82.39, 76.03, 58.57, 57.77, 51.07, 46.39, 39.89, 39.26, 38.47, 33.98, 32.28, 30.36, 28.20, 25.94, 24.74, 18.02, 16.93.

SM (m/e): 392 (M^+).

Masse exacte pour $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (M^+) théorique: 392.2199; expérimentale: 392.2202 \pm 0.0011.

Point de fusion: 101°C.

6-Méthylbicyclo[4.4.0]déc-1-én-3-one (225)

À la 2-méthylcyclohexanone (**224**, 50 mL, 0.41 mol) à température ambiante, a été ajoutée la but-3-én-2-one (**223**, 43 mL, 0.52 mol) et l'acide sulfurique concentré (0.3 mL) puis le mélange a été porté à reflux durant 16 h et refroidi à température ambiante. Le produit brut a été purifié par distillation fractionnée (105-110°C, 130 mmHg) pour donner une huile claire (24.3 g, 36 %).

IR (film, ν cm^{-1}): 2929.6, 2859.8, 1672.7, 1617.4, 1448.2, 864.0.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.72 (1H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 2.56-2.21 (4H, m), 1.94-1.61 (6H, m) et 1.47-1.28 (2H, m) ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ et $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.25 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 199.38, 170.36, 123.93, 41.38, 37.86, 35.74, 33.82, 32.58, 26.99, 21.87, 21.58.

SM (m/e): 164 (M^+).

(1S*,5S*,6S*)-1,5-Diméthylbicyclo[4.4.0]décan-4-one (226)

Dans le tétrahydrofurane (30 mL) à -78°C a été condensé de l'ammoniac (150 mL) puis a été ajouté du lithium (441 mg, 63.5 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 5-10 min puis a été ajoutée une solution prérefroidie à -78°C de l'énone **225** (3.275 g, 19.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL, 2 x 2 mL pour rincer) à l'aide d'une canule. Le mélange réactionnel a été agité à l'aide d'un agitateur mécanique durant 1 h à -78°C, puis a été ajouté l'iodure de méthyle (6.7 mL, 107 mmol). La solution résultante a été agitée durant 3 h à -78°C puis a été laissée se réchauffer lentement à température ambiante pour laisser évaporer l'ammoniac durant 15 h. Le mélange résultant a été concentré sous pression réduite puis a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une mousse blanche **226** (1.81 g, 51%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.51 (1H, td, J = 14.5, 6.5 Hz, -H(ax)CHC(=O)-), 2.32 (1H, ddd, J = 14.5, 5.0, 7.5 Hz, -HCH(éq)C(=O)-), 2.19 (1H, dq, J = 11.0, 5.5 Hz, -CH(CH₃)-), 1.83-1.73 (1H, m), 1.69 (1H, ddd, J = 13.5, 6.5, 2.5 Hz), 1.68-1.62 (1H, m), 1.28-1.03 (8H, m) (-CH₂CH₂C(=O)- et -CH(CH₂CH₂CH₂CH₂)-), 1.08 (3H, s, -(CH₃)C(CH₂)-), 0.96 (3H, d, J = 6.5 Hz, -CH(CH₃)-).

(1S*,6R*)-4-Acétoxy-1,5-diméthylbicyclo[4.4.0]déc-4-ène (227) et (1S*,5S*,6S*)-4-acétoxy-1,5-diméthylbicyclo[4.4.0]déc-3-ène (228)

À une solution de la cétone **226** (137 mg, 0.76 mmol) dans le tétrachlorure de carbone (10 mL) à température ambiante ont été ajoutés de l'anhydride acétique (215 mL, 2.28 mmol) puis de l'acide perchlorique (70%, 3.5 mL, 0.024 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à reflux durant 7 h, puis refroidi à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (0.5 mL) a été additionnée ainsi que du carbonate de potassium (100 mg) (jusqu'à ce qu'il y ait arrêt du dégagement de dioxyde de carbone) et de l'éther (6 mL). Le mélange a été agité durant 5 min, séparé et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 5 mL).

Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur colonne de gel de silice (1 cm) et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **227/228** a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile **227/228** (4.6:1, acétate d'énol thermodynamique/cinétique respectivement, 153 mg, 92%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) mélange environ 4:1 d'isomères: 5.23 (1H, dt, J = 9.5, 3.0 Hz, -CH=, isomère minoritaire), 2.38-0.91 (m, autres CH, CH₂ et CH₃), 2.18 (3H, s, CH₃C(=O)- isomère majoritaire), 2.12 (3H, s, CH₃C(=O)- isomère minoritaire), 1.44 (3H, s, -(CH₃)C(CH₂-), 0.87 (3H, s, -C(CH₃)=, isomère majoritaire).

(1S*,5R*,6R*)-1,5-Diméthyl-5-hydroxyméthylbicyclo[4.4.0]décan-3-one (229)

Procédure à partir du mélange d'acétates d'énol 227/228:

À une solution de méthyllithium dans l'éther (1.39 M, 416 µL, 0.58 mmol) à -78°C a été ajoutée à l'aide d'une canule une solution d'un mélange 4:1 thermodynamique/cinétique de l'acétate d'énol **227/228** (51.4 mg, 0.23 mmol) dans le tétrahydrofurane (0.8 mL + 2 x 0.25 mL pour rincer) puis le mélange a été refroidi à -78°C. La formaldéhyde a été bullée [obtenue par dépolymérisation de la paraformaldéhyde (175 mg, 5.8 mmol) placée dans un ballon plongé dans un bain d'huile à une température égale ou inférieure à 150°C, afin d'éviter d'entraîner des impuretés protiques, et entraînée par circulation d'azote dans le ballon réactionnel à l'aide d'un tube de verre replié et passé à travers les septa] durant 10 min à -78°C puis de l'acide acétique glacial (100 µL) a été ajouté. La solution a été réchauffée à température ambiante puis ont été additionnés de l'eau (1 mL) et de l'éther (1 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (3 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par

chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20:80) pour donner une huile **229** (28.3 mg, 58 %).

Procédure à partir du composé 243:

À une solution du composé **243** (7.1 mg, 23.8 μ mol) dans l'acétate d'éthyle (2 mL) à température ambiante, a été ajouté le palladium adsorbé sur charbon (10 %, bout de spatule), puis a été bullé l'hydrogène (bullage fort pour purger au début, puis bullage lent) durant 18 h. Le mélange réactionnel a été filtré sur célite (couche de 1 cm), lavé avec de l'acétate d'éthyle et concentré sous pression réduite. Le produit brut **229** (5.0 mg, >90 %) n'a nécessité aucune purification.

Procédure à partir de l'énone 244:

À une solution de l'énone **244** (15.0 mg, 72 μ mol) dans l'acétate d'éthyle (2 mL) à température ambiante, a été ajouté le palladium adsorbé sur charbon (10 %, bout de spatule), puis a été bullé l'hydrogène (bullage fort pour purger au début, puis bullage lent) durant 2.5 h. Le mélange réactionnel a été filtré sur célite (couche de 1 cm), lavé avec de l'acétate d'éthyle et concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50) pour donner une huile **229** (13.8 mg, 91 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.64 (1H, dAB, $J = 11.5$ Hz, $-\text{HCHOH}$), 3.39 (1H, dAB, $J = 11.5$ Hz, $-\text{HCHOH}$), 2.74 (1H, td, $J = 14.0, 6.0$ Hz, $-\text{H(ax)CHC(=O)-}$), 2.53-2.40 (1H, massif, $-\text{OH}$), 2.26 (1H, ddd, $J = 15.5, 4.5, 2.5$ Hz, $-\text{HCH(éq)C(=O)-}$), 1.87-1.78 (1H, m) et 1.74-1.12 (10H, m) ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)-}$ et $-\text{CH(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-)}$), 1.17 (3H, s) et 0.98 (3H, s) ($-(\text{CH}_3)\text{C(CH}_2\text{-)}$ et $-(\text{CH}_3)\text{C(CH}_2\text{OH)-}$).

SM (m/e): 210 (M^+), 182 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

(1S*,4R*,5R*,6R*)-1,5-Diméthyl-5-hydroxyméthylbicyclo[4.4.0]décan-3-ol (230)

À une solution de la cétone **229** (13.0 mg, 62 μ mol) dans le tétrahydrofurane (1 mL) à -78°C , a été ajoutée lentement la solution de L-sélectride dans le tétrahydrofurane (185 μL , 185 μ mol). Le mélange réactionnel a été agité à -78°C durant 3 h, traité

avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (5 N, 495 μ L, 2.5 mmol) et une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène (30 %, 280 μ L, 2.5 mmol). La solution a été agitée durant 3 h à température ambiante puis ont été ajoutés de l'eau (1 mL) et du thiosulfate de sodium (bout de spatule). Le mélange a été agité pendant 15 min à température ambiante puis a été additionné de l'éther (2 mL). La solution résultante a été séparée et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (1 x 4 mL), avec de l'eau (1 x 4 mL), puis séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **230** (11.5 mg, 87 %) sous forme d'une huile, n'a pas nécessité de purification.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.72-3.70 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 3.50 (1H, dAB, $J = 11.5$ Hz, $-\text{HCHOH}$), 3.38 (1H, dAB, $J = 11.5$ Hz, $-\text{HCHOH}$), 2.05-1.91 (1H, m), 1.83-1.74 (1H, m), 1.62-1.12 (11H, m) ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ et $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$), 0.96 (3H, s) et 0.66 (3H, s) ($-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2)-$ et $-(\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})-$).

(1S*,4R*,9R*,10S*)-5,7-Dioxa-1,6,6,9-tétraméthyltricyclo[4.4.0.0^{4,9}]tétradécane (231)

À une solution du diol **230** (14.7 mg, 69 μ mol) dans le dichlorométhane (2 mL), à température ambiante ont été ajoutés l'acide *p*-toluènesulfonique (1 cristal) puis le 2,2-diméthoxypropane (215 μ L, 1.73 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 1 h à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse à demie-saturée en bicarbonate de sodium (2 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (1 x 4 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **231** (14.6 mg, 83 %) sous forme d'huile, n'a pas nécessité de purification.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.67 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{O})-$), 3.62 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, $-\text{HCHO}-$), 3.24 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, $-\text{HCHO}-$), 1.95-1.75 (2H, m), 1.61 (1H, td, $J = 13.5, 3.5$ Hz), 1.54-1.15 (9H, m) et 1.07 (1H, dt, $J = 13.0, 3.5$ Hz) ($-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})-$).

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})-$ et $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)-$, 1.41 (6H, s, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$), 0.96 (3H, s) et 0.67 (3H, s) ($-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2-)-$ et $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})-$).

SM (m/e): 237 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$).

(11*R*,16*R*)-11,16-Carbonyldioxy-17,17-diméthoxy-8-épi-19-noraphidicol-6-én-3-one (236)

À une solution de l'alcool **221** (121 mg, 0.307 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) à température ambiante a été ajouté le périodine de Dess-Martin (380 mg, 0.90 mmol). Après 30 min d'agitation à température ambiante, du thiosulfate de sodium (500 mg) et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (5 mL) ont été ajoutés et le mélange a été agité 15 min (jusqu'à homogénéité). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60) pour donner une mousse blanche **236** (111.4 mg, 93 %).

$[\alpha]_D^{23} -65.2^\circ$ ($c = 1.000$, dichlorométhane).

IR (film, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2936.7, 1747.8, 1709.5.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.69 (1H, dm, $J = 9.5$ Hz) et 5.63 (1H, dt, $J = 9.5, 3.0$ Hz) ($-\text{CH}=\text{CH}-$), 4.68 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{O})-$), 4.16 (1H, s, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.58 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.51 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 2.64-2.13 (14H, m, autres CH et CH_2), 1.25 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2-)-$), 1.10 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 211.92, 149.06, 133.19, 132.44, 108.40, 87.31, 82.16, 58.63, 57.78, 51.07, 49.54, 45.06, 39.91, 38.45, 37.51, 34.34, 33.85, 28.11, 25.92, 24.69, 17.59, 12.79.

SM (m/e): 390 (M^+).

Masse exacte pour $C_{22}H_{30}O_6$ (M^+) théorique: 390.2042; expérimentale: 390.2044 ± 0.0011 .

(1*R,5*S**,6*S**)-1,5-Diméthylbicyclo[4.4.0]déc-2-én-4-one (241)**

À une solution de la cétone **226** (510 mg, 2.83 mmol) dans le tétrahydrofurane (28 mL) à -78°C a été ajoutée une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium dans le toluène (0.5 M, 11.3 mL, 5.66 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à -78°C pendant 1 h puis a été additionné le chlorotriméthylsilane (1.08 mL, 8.49 mmol). La solution résultante a été réchauffée à température ambiante durant 1 h puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans un mélange d'eau (20 mL) et d'éther (10 mL) puis séparé. La phase organique a été lavée avec de l'eau (2 x 10 mL), séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut **240** a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction.

À une solution de l'éther d'énol silylé brut **240** dans l'acétonitrile (28 mL) à température ambiante ont été ajoutés l'acétate de palladium (II) (635 mg, 2.83 mmol) et la benzoquinone (306 mg, 2.83 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 72 h à température ambiante. La solution résultante a été filtrée sur colonne de gel de silice (2 cm), lavée avec de l'acétate d'éthyle (5 x 10 mL) puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une mousse blanche **241** (353.2 mg, 70 %, pour 2 étapes).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.66 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})-$), 5.84 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, $=\text{CHC}(=\text{O})-$), 2.26 (1H, dq, $J = 12.5, 6.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1.88-1.79 (1H, m), 1.77-1.68 (1H, m), 1.66 (4H, m) et 1.44-1.22 (3H, m) ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$), 1.12 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1.10 (3H, s, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)-$).

SM (m/e): 178 (M^+).

(1*R,5*R**,6*R**)-5-Benzoyloxyméthyl-1,5-diméthylbicyclo[4.4.0]déc-2-én-4-one (243)**

À une solution de la cétone **241** (50 mg, 0.28 mmol) dans le tétrahydrofurane (2.8 mL) à -78°C a été ajoutée une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium dans le toluène (0.5 M, 840 µL, 0.42 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 30 min à -30°C puis ont été additionnés le benzyloxychlorométhane (97 µL, 0.70 mmol) et une solution de chlorodiéthylaluminium dans le toluène (1.8 M, 31 µL, 0.056 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 3 h à -30°C puis a été traité avec de l'eau (2 mL), de l'éther (1.5 mL) et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1.0 mL). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:90) pour donner une huile **243** (35.7 mg, 43 %)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.38-7.27 (5H, m, -ArH), 6.73 (1H, d, J = 10.0 Hz, -CH=CHC(=O)-), 5.95 (1H, d, J = 10.0 Hz, =CHC(=O)-), 4.57 (1H, dAB, J = 12.5 Hz, -HCHPh), 4.67 (1H, dAB, J = 12.5 Hz, -HCHPh), 3.70 (1H, dAB, J = 9.0 Hz, -HCHOBN), 3.28 (1H, dAB, J = 9.0 Hz, -HCHOBN), 2.40 (1H, dd, J = 11.0, 3.5 Hz) et 1.88-1.25 (8H, m)(-CH(CH₂CH₂CH₂CH₂-)), 1.18 (3H, s) et 0.90 (3H, s)(-(CH₃)C(CH₂-)- et -(CH₃)C(CH₂OH)-).

(1*R,5*R**,6*R**)-1,5-Diméthyl-5-(hydroxyméthyl)bicyclo[4.4.0]déc-2-én-4-one (244)**

À une solution de l'énone **241** (25 mg, 0.14 mmol) dans le tétrahydrofurane (1.5 mL) à -78°C a été ajoutée une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium dans le toluène (0.5 M, 420 µL, 0.21 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 1 h à -78°C puis a été ajoutée une solution de formaldéhyde dans le dichlorométhane (2.5 mL) à -78°C [la solution de formaldéhyde a été préparée par dépolymérisation de la paraformaldéhyde (42 mg, 1.4 mmol) placée dans un ballon plongé dans un bain d'huile à une température égale ou inférieure à 150°C, afin d'éviter d'entraîner des

impuretés protiques, et entraînée par circulation d'azote dans le ballon contenant le dichlorométhane à -78°C à l'aide d'un tube de verre replié et passé à travers les septa]. La solution résultante a été agitée 20 min à -78°C puis a été additionnée l'acide acétique (24 μL , 0.42 mmol). La solution a été réchauffée à température ambiante puis ont été ajoutés de l'eau (2 mL) et de l'éther (1 mL). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (1 x 3 mL), lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1 x 3 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60) pour donner une huile **244** (17.1 mg, 59%)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.78 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})-$), 5.89 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, $=\text{CHC}(=\text{O})-$), 3.76 (1H, dd, $J = 11.0, 7.5$ Hz, $-\text{HCHOH}$), 3.46 (1H, dd, $J = 11.0, 4.5$ Hz, $-\text{HCHOH}$), 2.52 (1H, dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, $-\text{OH}$), 2.01 (1H, dd, $J = 12.0, 2.5$ Hz), 1.90-1.84 (1H, m) et 1.67-1.14 (7H, m) ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$), 1.22 (3H, s) et 1.05 (3H, s) ($-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2)-$ et $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})-$).

(11*R*,16*R*)-11,16-Carbonyldioxy-17,17-diméthoxy-8-épi-19-noraphidicola-1,6-dién-3-one (246)

À une solution de la cétone **236** (20 mg, 51 μmol) dans le tétrahydrofurane (1 mL) à -78°C ont été ajoutés le chlorotriméthylsilane (65 μL , 512 μmol) puis une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium dans le tétrahydrofurane (1.0 M, 155 μL , 155 μmol). Le mélange réactionnel a été agité 1.5 h à -15°C puis 4h à température ambiante. La solution a été refroidie à -40°C puis ont été ajoutés de nouveau le chlorotriméthylsilane (65 μL , 512 μmol) et une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium dans le tétrahydrofurane (1.0 M, 155 μL , 155 μmol). Le mélange résultant a été agité à température ambiante durant 2.5 h additionnelles puis traité avec de l'eau (1 mL) et de l'éther (1 mL). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a

été extraite avec de l'éther (4 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (1 x 5 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **245** a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction. Cependant, pour fins de caractérisation, une petite quantité a été purifiée par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60) pour donner une huile **245**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.56 (1H, dt, J = 9.5, 2.5 Hz) et 5.48 (1H, dt, J = 9.5, 3.0 Hz) (-CH=CH-), 4.77 (1H, dt, J = 6.5, 1.5 Hz, -CH=C(OTMS)-), 4.64 (1H, d, J = 5.5 Hz, -CH(OC(=O)-)-), 4.14 (1H, s, -CH(OCH₃)₂), 3.56 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 3.51 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 2.55 (1H, t, J = 5.5 Hz), 2.50 (1H, dd, J = 14.0, 10.5 Hz), 2.38-2.17 (2H, m) et 2.09-1.43 (8H, m)(autres CH et CH₂), 1.10 (3H, d, J = 7.0 Hz, -CH(CH₃)-), 0.92 (3H, s, -CH(CH₃)C(CH₂-)-), 0.18 (9H, s, Si(CH₃)₃).

À une solution de l'éther d'énol silylé brut **245** dans l'acétonitrile (2 mL) à température ambiante a été ajouté l'acétate de palladium (II) (58 mg, 256 μmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante. La solution résultante a été filtrée sur colonne de gel de silice (couche de 2 cm), lavée avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50, 5 x 2 mL) puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60) pour donner une mousse blanche **246** (7.3 mg, 37 %, pour 2 étapes).

IR (film, ν cm⁻¹): 2929.7, 1750.1, 1676.6, 1125.7.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.95 (1H, d, J = 10.5 Hz, -CH=CHC(=O)-), 5.91 (1H, d, J = 10.5 Hz, =CHC(=O)-), 5.81 (1H, dt, J = 9.5, 3.0 Hz) et 5.72 (1H, dt, J = 9.5, 2.5 Hz) (-CH(CH=CH-)-), 4.60 (1H, d, J = 5.5 Hz, -CH(OC(=O)-)-), 4.18 (1H, s, -CH(OCH₃)₂), 3.58 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 3.52 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 2.66 (1H, t, J = 5.5 Hz, -CH(CH(O-)-)-), 2.54 (1H, dd, J = 14.0, 10.5 Hz), 2.20 (1H, dq, J = 14.0, 3.0 Hz), 2.13-2.01 (1H, m), 1.92 (1H, dd, J = 15.0, 5.5 Hz), 1.75 (1H, td, J =

13.0, 5.5 Hz) et 1.62-1.45 (2H, m) (autres CH et CH₂), 2.45 (1H, dq, J = 13.0, 6.5 Hz, -CH(CH₃)-), 1.22 (3H, d, J = 6.5 Hz, -CH(CH₃)-), 1.07 (3H, s, -(CH₃)C(CH₂)-O).

SM (*m/e*): 388 (M⁺).

Masse exacte pour C₂₂H₂₈O₆ (M⁺) théorique: 388.1886; expérimentale: 388.1895 ± 0.0011.

(11*R*,16*R*)-11,16-Carbonyldioxy-17,17-diméthoxy-8-épi-19-noraphidicolan-3-one (247)

À une solution de l'alcène **236** (20 mg, 51.2 mmol) dans l'acétate d'éthyle (2 mL) à température ambiante, a été ajouté le palladium adsorbé sur charbon (10 %, bout de spatule), puis a été bullé l'hydrogène (bullage fort pour purger au début, puis bullage lent) durant 18 h. Le mélange réactionnel a été filtré sur célite (couche de 1 cm), lavé avec de l'acétate d'éthyle et concentré sous pression réduite. Le produit brut **247** (20.1 mg, 100%) n'a pas nécessité de purification.

[α]_D²³ -74.5° (c = 1.000, dichlorométhane).

IR (film, ν cm⁻¹): 2936.7, 1746.5, 1708.4, 1126.1, 1081.0.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.84 (1H, d, J = 6.0 Hz, -CH(OC(=O)O)-), 4.07 (1H, s, -CH(OCH₃)₂), 3.48 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 3.42 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 2.54-2.42 (2H, m), 2.26 (1H, dd, J = 14.5, 9.0 Hz), 2.25-2.13 (2H, m), 2.00-1.60 (8H, m) et 1.51-1.11 (5H, m)(autres CH et CH₂), 1.34 (3H, s, -(CH₃)C(CH₂)-), 0.92 (3H, d, J = 6.5 Hz, -CH(CH₃)-).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 212.16, 149.17, 108.40, 87.34, 81.57, 58.55, 57.74, 48.54, 47.79, 44.37, 37.47, 37.26, 35.73, 33.10, 29.17, 27.50, 26.71, 25.92, 24.74, 17.95, 11.62.

SM (*m/e*): 392 (M⁺).

Masse exacte pour C₂₂H₃₂O₆ (M⁺) théorique: 392.2199; expérimentale: 392.2209 ± 0.0011.

(11*R*,16*R*)-11,16-Carbonyldioxy-17,17-diméthoxy-8-épi-19-noraphidicol-1-én-3-one (249)

À une solution de la cétone **247** (10.1 mg, 25.9 μ mol) dans le tétrahydrofurane (1.0 mL) à -78°C ont été ajoutés le chlorotriméthylsilane (50 μ L, 388 μ mol) puis une solution diisobutylamidure de lithium dans un mélange d'heptane, de tétrahydrofurane et d'éthylbenzène (2.0 M, 129 μ L, 259 μ mol). Le mélange réactionnel a été agité durant 20 min -78°C puis a été traité avec de l'eau (1 mL) et de l'éther (0.5 mL). Les phases ont été séparées, puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (2 x 0.5 mL) et avec de l'acétate d'éthyle (2 x 0.5 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (1 x 4 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur colonne de gel de silice (2 cm), lavées avec de l'éther (3 x 2 mL) puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut **248** a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction. Cependant, pour fins de caractérisation, une petite quantité a été purifiée par chromatographie préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (80:20) pour donner une huile **248**.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.87 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{O}-)-$), 4.72-4.68 (1H, m, $=\text{CH}-$), 4.13 (1H, s, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.55 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.49 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 2.51 (1H, t, $J = 5.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{O}-)-)-$), 2.49-2.25 (2H, m) et 2.04-1.15 (13H, m)(autres CH et CH_2), 1.14 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2-)-$), 1.03 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 0.17 (9H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

À une solution de l'éther d'énol silylé brut **248** dans l'acétonitrile (1 mL) à température ambiante a été ajouté l'acétate de palladium (II) (29 mg, 129 μ mol). Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante. La solution résultante a été filtrée sur colonne de gel de silice (couche de 2 cm), lavée avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50, 5 x 2 mL) puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40:60) pour donner une mousse blanche **249** (7.9 mg, 80 % pour 2 étapes).

$[\alpha]^{23}_D -80.8^\circ$ ($c = 1.000$, dichlorométhane).

IR (film, ν cm^{-1}): 2937.7, 1747.7, 1677.0, 1128.9, 1081.4.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.79 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})-$), 5.81 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, $=\text{CH}(\text{C}(=\text{O})-)$), 4.84 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})-)-$), 4.12 (1H, s, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.53 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.46 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 2.58 (1H, t, $J = 5.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{O}-)-)-$), 2.38-2.23 (2H, m) et 2.07-1.20 (11H, m)(autres CH et CH_2), 1.28 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}=-)$), 1.06 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 200.59, 155.71, 125.73, 108.42, 87.42, 81.03, 58.64, 57.77, 48.5, 43.00, 41.12, 39.12, 37.90, 33.36, 28.77, 26.57, 25.87, 25.25, 24.37, 17.54, 11.27.

SM (m/e): 390 (M^+).

Masse exacte pour $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (M^+) théorique: 390.2042; expérimentale: 390.2048 ± 0.0011 .

(11*R*,16*R*)-11,16-Dihydroxy-17,17-diméthoxy-8-épi-19-noraphidicol-1-én-3-one (251)

À une solution du carbonate **249** (2 mg, 5.1 μmol) à température ambiante dans le tétrahydrofurane (0.5 mL) a été ajouté l'hydroxyde de sodium (0.1 N, 0.5 mL, 51 μmol) à température ambiante durant 1.5 h. La solution a été traitée avec de l'éther (1 mL) puis les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution de tampon phosphate pH = 7 (2 x 3 mL), avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1 x 3 mL), puis séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur silice (couche de 1 cm) puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut **251** (rendement quantitatif d'après la chromatographie sur couche mince) n'a pas nécessité de purification.

$[\alpha]^{23}_D -80.8^\circ$ ($c = 1.000$, dichlorométhane).

IR (film, ν cm^{-1}): 3392.8, 2933.2, 1674.7, 1457.2, 1077.1.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.14 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})-$), 5.81 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, $=\text{CH}(\text{C}(=\text{O})-)$), 5.18-5.05 (1H, massif, $-\text{OH}$), 4.27-4.18 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 4.06 (1H, s, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.52 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.50 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 2.91-2.74 (1H, massif, $-\text{OH}$), 2.35-2.17 (2H, m) et 2.10-1.08 (12H, m)(autres CH et CH_2), 1.29 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}=-)$), 1.10 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$).

(11*R*,16*R*)-11,16-Dihydroxy-8-épi-19-nor-3-oxoaphidicol-1-én-17-al (252)

À une solution de l'acétal **251** (0.5 mg, $1.4 \mu\text{mol}$) dans le tétrahydrofurane (300 μL) à température ambiante, a été ajoutée une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 N, 300 μL) puis le mélange réactionnel a été agité 30 h à température ambiante. De l'acétate d'éthyle (1 mL), du carbonate de potassium (bout de spatule) et de l'eau (0.5 mL) ont été ajoutés puis les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 1 mL) puis les phases organiques combinées ont été séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **252** (transformation presque complète d'après la chromatographie sur couche mince) n'a nécessité aucune purification.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.63 (1H, s, $-\text{CHO}$), 7.12 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})-$), 5.86 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, $=\text{CH}(\text{C}(=\text{O})-)$), 5.67-5.52 (1H, m, $-\text{OH}$), 4.28 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 2.38-0.80 (15H, m)(autres CH , CH_2 et OH), 1.25 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}=-)$), 1.11 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$).

(11*R*,16*R*)-11,16-Carbonyldioxy-17,17-diméthoxy-8-épi-19-nor-3-(triméthylsilyloxy)aphidicola-1,3-diène (253)

À une solution de la cétone **249** (30.4mg, $78 \mu\text{mol}$) dans le tétrahydrofurane (4.0 mL) à -78°C ont été ajoutés le chlorotriméthylsilane (148 μL , 1.17 mmol) puis une solution diisopropylamidure de lithium dans un mélange d'heptane, de tétrahydrofurane et d'éthylbenzène (2.0 M, 390 μL , 780 μmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 30 min -78°C puis a été traité avec de l'eau (2 mL) et de l'éther (4 mL). Les phases

ont été séparées, puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (2 x 2 mL) et avec de l'acétate d'éthyle (2 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1 x 4 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur colonne de gel de silice (2 cm), lavées avec de l'éther (3 x 2 mL) puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (80:20) pour donner une mousse incolore **253** (28.5 mg, 79 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.68 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, $=\text{CHC}(\text{OTMS})-$), 5.48 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{OTMS})-$), 4.79 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{O})-$), 4.30 (1H, s, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.56 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.49 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 2.65-2.56 (1H, m), 2.29 (1H, dd, $J = 14.0, 9.0$ Hz), 2.02-1.56 (7H, m) et 1.40-1.02 (3H, m) (autres CH et CH_2), 2.55 (1H, t, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{O})-)-$), 1.60 (3H, d, $J = 1.5$ Hz, $=\text{C}(\text{CH}_3)-$), 1.11 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2-)-$), 0.14 (9H, s, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

(11*R*,16*R*)-11,16-Carbonyldioxy-17,17-diméthoxy-8-épi-18-hydroxyaphidicol-1-én-3-one (255)

Dans une solution de l'éther d'énol **253** (9.3 mg, 20.1 μmol) dans le dichlorométhane (2.5 mL) à -78°C sous argon, de la formaldéhyde a été bullée [obtenue par dépolymérisation de la paraformaldéhyde (25 mg, 800 μmol) placée dans un ballon plongé dans un bain d'huile à une température égale ou inférieure à 150°C , afin d'éviter d'entraîner des impuretés protiques, et entraînée par circulation d'argon dans le ballon réactionnel à l'aide d'un tube de verre replié et passé à travers les septa] durant 3 à 5 min à -78°C puis une solution de difluorotriphénylsilicate de tétra-*n*-butylammonium dans le dichlorométhane (0.70 M, 115 μL , 80.4 mmol) a été ajoutée. Le bullage de formaldéhyde a été continué durant encore 3 à 5 min puis la solution a été agitée sans bullage durant 20 min à -78°C , réchauffée à température ambiante durant 45 min et traitée avec une solution aqueuse à demi-saturée en chlorure de

sodium (2 mL). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (2 x 2 mL) et avec de l'acétate d'éthyle (2 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (80:20) pour donner une mousse blanche **255** (5.7 mg, 68 %; en plus de 1.9 mg, 17 %, du produit d'hydrolyse **249**).

$[\alpha]_D^{23}$ -43.6° (c = 1.000, dichlorométhane).

IR (film, ν cm⁻¹): 3462.1, 2942.0, 1748.7, 1670.0, 1082.2

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.79 (1H, d, J = 10.5 Hz, -CH=CHC(=O)-), 5.84 (1H, d, J = 10.5 Hz, =CH(C(=O)-)), 4.80 (1H, d, J = 5.5 Hz, -CH(OC(=O)-)), 4.14 (1H, s, -CH(OCH₃)₂), 3.87 (1H, d, J = 11.5 Hz, -HCHOH), 3.56 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 3.49 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 3.39 (1H, d, J = 11.5 Hz, -HCHOH), 2.61 (1H, t, J = 5.5 Hz, -CH(CH(O-)-)), 2.42 (1H, dd, J = 12.0, 7.0 Hz), 2.32 (1H, dd, J = 14.5, 9.5 Hz), 2.10-1.36 (10H, m) et 1.29-1.17 (3H, m)(autres CH, CH₂ et OH), 1.41 (3H, s) et 1.05 (3H, s)(-(CH₃)C(CH=)- et -(CH₃)C(CH₂OH)-).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 204.83, 156.12, 124.78, 108.45, 87.46, 80.47, 65.37, 58.69, 57.78, 49.87, 49.23, 40.82, 37.81, 34.44, 33.52, 28.61, 26.75, 26.03, 25.47, 19.64, 18.49, 16.79.

SM (m/e): 420 (M⁺).

Masse exacte pour C₂₃H₃₂O₇ (M⁺) théorique: 420.2148; expérimentale: 420.1255 ± 0.0013.

(11R,16R)-11,16-Carbonyldioxy-17,17-diméthoxy-8-épi-18-hydroxyaphidicolan-3-one (256)

À une solution de l'énone **255** (16.1 mg, 38.3 mmol) dans l'acétate d'éthyle (1.5 mL) à température ambiante dans une éprouvette, a été ajouté le palladium adsorbé sur charbon (10 %, bout de spatule). L'éprouvette a été placée dans une bombe la hydrogène, puis le montage a été purgé à l'hydrogène (3 fois). Le mélange

réactionnel a été agité mécaniquement avec une pression d'hydrogène de 50 psi durant 7 h à température ambiante. Après décompression, le mélange a été traité au dichlorométhane (2 mL), filtré sur célite (couche de 1 cm), lavé avec du dichlorométhane et avec de l'acétate d'éthyle, puis concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (80:20) pour donner une mousse blanche **256** (12.1 mg, 75%).

$[\alpha]_D^{23}$ -74.9° (c = 1.000, dichlorométhane).

IR (film, ν cm⁻¹): 3448.1, 2942.0, 1742.8, 1128.6, 1067.7.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.89 (1H, d, J = 5.5 Hz, -CH(OC(=O)-)-), 4.13 (1H, s, -CH(OCH₃)₂), 3.65 (1H, d, J = 11.5 Hz, -HCHOH), 3.55 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 3.48 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 3.24 (1H, d, J = 11.5 Hz, -HCHOH), 2.73 (1H, dt, J = 14.0, 9.0 Hz), 2.55 (1H, t, J = 6.0 Hz, -CH(CH(O-)-)-), 2.31 (1H, dd, J = 14.5, 9.0 Hz), 2.21-2.11 (1H, m), 2.05-1.92 (1H, m), 1.83 (2H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz) et 1.80-1.16 (13H, m)(autres CH, CH₂ et OH), 1.45 (3H, s) et 1.17 (3H, s)(-(CH₃)C(CH₂CH₂)- et -(CH₃)C(C(=O)-)-).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 217.72, 156.30, 108.45, 87.39, 81.10, 66.06, 58.61, 57.74, 52.94, 38.36, 37.93, 37.65, 35.23, 34.93, 33.34, 29.08, 27.70, 26.05, 24.86, 20.31, 19.65, 17.89.

SM (m/e): 422 (M⁺).

Masse exacte pour C₂₂H₃₄O₇ (M⁺) théorique: 422.2304; expérimentale: 422.2308 ± 0.0013.

(11R,16R)-11,16-Dihydroxy-17,17-diméthoxy-8-épi-19-noraphidicolan-3-one (259)

À une solution du carbonate **256** (1 mg, 2.3 mmol) dans le tétrahydrofurane (0.5 mL) à température ambiante, a été ajoutée une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (0.1 N, 0.5 mL). Le mélange réactionnel a été agité 1.5 h à température ambiante puis ont été ajoutés de l'eau (1 mL) et de l'éther (2 mL). Les phases ont été

séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (2 x 2 mL) et avec de l'acétate d'éthyle (2 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution tampon phosphate pH = 7 (2 x 5 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **259** n'a pas nécessité de purification.

IR (film, ν cm^{-1}): 3401.2, 2930.4, 1709.2, 1453.7, 1079.3.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.22 (1H, d, J = 5.0 Hz, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 4.06 (1H, s, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.51 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.50 (3H, s, $-(\text{CH}_3\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 2.55 (1H, dt, J = 13.5, 5.5 Hz), 2.29-1.06 (13H, m) (autres CH , CH_2 et OH), 1.38 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2)-$), 0.99 (3H, d, J = 6.0 Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$).

SM (m/e): 366 (M^+).

**(3R,11R,16R)-17,17-Diméthoxy-8-épi-aphidicolane-3,11,16,18-tétraol (260) et
(3S,11R,16R)-17,17-diméthoxy-8-épi-aphidicolane-3,11,16,18-tétraol (261)**

À une solution de *t*-butyllithium dans le pentane (1.59 M, 375 mL, 595 μmol) à 0°C, a été ajoutée une solution d'hydruure de diisobutylaluminium dans l'hexane (1.0 M, 595 μL , 595 μmol). Le mélange a été agité à 0°C durant 2 min sous forte agitation puis a été dilué avec de l'hexane sec (10 mL) et de l'éther (10 mL). Après 10 min d'agitation à 0°C, une portion (2.8 mL, correspondant à 83 μmol de *t*-butyllithium et 83 μmol d'hydruure de diisobutylaluminium) de cette solution a été placée dans un autre ballon à -78°C. Une solution de composé **256** (3.5 mg, 8.3 μmol) dans le tétrahydrofurane (250 μL) a été ajoutée, le mélange réactionnel a été agité 1 h à -78°C puis réchauffé à température ambiante durant 2.5 h. De l'eau (1 mL) et une solution aqueuse d'acide tartarique (1 M, 1 mL) ont été ajoutés. Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (5 x 2 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie préparative en éluant avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (5:95) pour

donner un solide blanc (0.6 mg, 19 % en composé **260**; 0.6 mg, 19 % en composé **261**).

Tétraol 260:

$[\alpha]^{23}_D$ -80.3° (c = 0.053, dichlorométhane).

IR (film, ν cm⁻¹): 3381.9, 2929.6, 1715.1, 1455.4, 1191.1, 1075.3.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.14 (1H, d, J = 5.0 Hz, -CH(CH(OH)-)), 4.04 (1H, s, -CH(OCH₃)₂), 3.63 (1H, d, J = 10.0 Hz, -HCHOH), 3.58-3.54 (1H, m, -CH₂CH_{éq}(OH)-), 3.51 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 3.50 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 3.39 (1H, d, J = 10.0 Hz, -HCHOH), 2.21 (1H, t, J = 5.5 Hz, -CH(CH(OH)-)), 2.11-2.00 (1H, m) et 2.71-1.02 (15H, m)(autres CH, CH₂ et OH), 1.18 (3H, s) et 1.02 (3H, s)(-(CH₃)C(CH₂CH₂)- et -(CH₃)C(CH(OH)-)).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 107.44, 78.61, 77.99, 77.19, 76.06, 72.03, 57.16, 46.83, 43.00, 41.23, 37.88, 37.50, 33.01, 29.76, 29.67, 28.30, 27.85, 27.28, 24.07, 20.80, 19.78, 11.40.

SM (m/e): 366 (M⁺ - CH₂OH).

Masse exacte pour C₂₁H₃₅O₅ (M⁺ - CH₂OH) théorique: 366.2406; expérimentale: 366.2400 ± 0.0011.

Tétraol 261:

$[\alpha]^{23}_D$ -33.0° (c = 0.060, dichlorométhane).

IR (film, ν cm⁻¹): 3381.7, 2924.8, 1731.6, 1470.0, 1079.5.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.81 (1H, massif, -OH), 4.18 (1H, massif, -CH(CH(OH)-)), 4.06 (1H, s, -CH(OCH₃)₂), 3.76-3.73 (1H, m, -HCHOH), 3.51-3.35 (3H, m, -CH₂CH_{ax}(OH)-, -HCHOH et -OH), 3.51 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 3.50 (3H, s, -(CH₃O)CH(OCH₃)), 3.28 (1H, massif, -OH), 2.29 (1H, massif -OH), 2.21 (1H, t, J = 5.5, -CH(CH(OH)-)) et 2.18-2.08 (3H, m), 1.93 (1H, tt, J = 12.5, 2.5 Hz) et 1.75-0.96 (12H, m)(autres CH et CH₂), 1.20 (3H, s) et 0.81 (3H, s)(-(CH₃)C(CH₂CH₂)- et -(CH₃)C(CH(OH)-)).

SM (m/e): 366 (M⁺ - CH₂OH).

Masse exacte pour $C_{21}H_{35}O_5$ ($M^+ - CH_2OH$) théorique: 366.2406; expérimentale: 366.2404 ± 0.0011 .

(11*R*)-3,8-épi-11-hydroxyaphidicoline (263)

À une solution de l'acétal **261** (0.6 mg, 1.5 μ mol) dans le tétrahydrofurane (250 μ L) à température ambiante, a été ajoutée une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 N, 250 μ L) puis le mélange réactionnel a été agité 20 h à température ambiante. De l'acétate d'éthyle (1 mL), du carbonate de potassium (bout de spatule) et de l'eau (0.5 mL) ont été ajoutés puis les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 1 mL) puis les phases organiques combinées ont été séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **262** (rendement quantitatif d'après la chromatographie sur couche mince) a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction.

À une solution de l'aldéhyde brut **262** dans l'éthanol (95 %, 0.5 mL) à température ambiante, a été ajouté le borohydure de sodium (bout de spatule). Le mélange réactionnel a été agité 2.5 h à température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (0.5 mL, addition lente!) et concentré sous pression réduite. Le résidu a été dilué avec de l'eau (1 mL) et de l'acétate d'éthyle (1 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (6 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie préparative en éluant avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (5:95) pour donner un solide blanc (0.1 mg, 20 % pour 2 étapes).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 4.51-4.48 (1H, m) et 3.89-3.30 (10H, m)(2 x - $\underline{CH}(OH)$ -, 2 x - \underline{CH}_2OH et 5 x \underline{OH}), 2.22-0.77 (H, m) et 0.81 (3H, s)(autres \underline{CH} , \underline{CH}_2 et \underline{CH}_3). Note: d'après ce spectre RMN les deux singulets à 3.51 et 3.50 ppm (-

CH(OCH₃)₂) ont disparus et il n'y a pas présence du pic aldéhyde (-CHO) vers 9.5 ppm.

SM (*m/e*): 323 (M^+ - CH₂OH).

Masse exacte pour C₁₉H₃₁O₄ (M^+ - CH₂OH) théorique: 323.2222; expérimentale: 366.2230 ± 0.0010.

(11*R*)-8-épi-11-hydroxyaphidicoline (97)

À une solution de l'acétal **260** (0.8 mg, 2.0 μmol) dans le tétrahydrofurane (250 μL) à température ambiante, a été ajoutée une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 N, 250 μL) puis le mélange réactionnel a été agité 15 h à température ambiante. De l'acétate d'éthyle (1 mL), du carbonate de potassium (bout de spatule) et de l'eau (0.5 mL) ont été ajoutés puis les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 1 mL) puis les phases organiques combinées ont été séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **264** (rendement quantitatif d'après la chromatographie sur couche mince) a été utilisé sans purification pour la prochaine réaction.

À une solution de l'aldéhyde brut **264** dans l'éthanol (95 %, 0.5 mL) à température ambiante, a été ajouté le borohydrure de sodium (bout de spatule). Le mélange réactionnel a été agité 2.5 h à température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (0.5 mL, addition lente!) et concentré sous pression réduite. Le résidu a été dilué avec de l'eau (1 mL) et de l'acétate d'éthyle (1 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (6 x 1 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie préparative en éluant avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (5:95) pour donner un solide blanc **97** (0.4 mg, 57 % pour 2 étapes).

$[\alpha]_D^{23}$ -75.0° (*c* = 0.020, dichlorométhane).

IR (film, ν cm^{-1}): 3363.5, 2921.4, 2852.0, 1416.1, 1295.0, 1050.8.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.48 (1H, d, J = 5.5 Hz) et 4.30-3.35 (9H, m)(2 x - $\text{CH}(\text{OH})$ -, 2 x - CH_2OH et 4 x - OH), 2.17 (1H, tm, J = 6.0 Hz, - $\text{CH}(\text{CH}(\text{OH})$)-), 1.75-0.80 (23H, m, autres CH , CH_2 , CH_3 et OH). Note: d'après ce spectre RMN ^1H , les deux singulets à 3.51 et 3.50 (- $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$) ont disparus et il n'y a pas présence du pic aldéhyde (- CHO) vers 9.5 ppm.

SM (m/e): 323 (M^+ - CH_2OH).

Masse exacte pour $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_4$ (M^+ - CH_2OH) théorique: 323.2222; expérimentale: 323.2230 ± 0.0010 .

(11R)-8-épi-11-hydroxy-3,18;16,17-bis(isopropylidène)aphidicoline (265)

À une solution du pentaol **97** (0.3 mg, 0.8 μmol) dans le dichlorométhane (300 μL), à température ambiante ont été ajoutés l'acide *p*-toluènesulfonique (1 cristal) puis le 2,2-diméthoxypropane (14 μL , 110 μmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 5 h à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse à demi-saturée en bicarbonate de sodium (2-3 gouttes) et agité vigoureusement durant 5 min à température ambiante. Du dichlorométhane (2 mL) a été ajouté, puis le mélange a été séché avec du sulfate de magnésium, filtré et concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie préparative en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50) pour donner un solide blanc **265** (0.3 mg, 80 %).

IR (film, ν cm^{-1}): 2924.4, 2853.7, 1372.0, 1091.2, 1058.7.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.55 (1H, d, J = 8.5 Hz, - OH), 4.18 (1H, ddt, J = 7.5, 5.0, 1.0 Hz, - $\text{CH}(\text{OH})$), 3.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.61 (1H, d, J = 8.5 Hz) et (3.45-3.43 (2H, m)(2 x - CH_2O), 3.40 (1H, dm, J = 3.5 Hz, - $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$), 2.38-2.26 (1H, m), 2.11-1.97 (1H, m) et 1.79-0.81 (20H, m)(autres CH , CH_2 , CH_3 et OH), 2.15 (1H, tm, J = 6.0 Hz, - $\text{CH}(\text{CH}(\text{OH})$)-), 1.24 (12H, s large, 2 x - $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$).

SM (m/e): 435 (MH^+), 377 (MH^+ - CH_3COCH_3), 359 (MH^+ - CH_3COCH_3 - H_2O), 301 (MH^+ - 2 x CH_3COCH_3 - H_2O), 283 (MH^+ - 2 x CH_3COCH_3 - 2 x H_2O).

BIBLIOGRAPHIE

1. Diels, O.; Alder, K.; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1928**, 460, 98.
2. Deslongchamps, P.; *Pure and Appl. Chem.*, **1991**, 24, 23.
3. Yates, P.; Eaton, P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4436.
4. (a) Fleming, I.; *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons ed., New York, **1976**, 249 pages; (b) Epiotis, N.D.; Shaik, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 1; (c) Branchadell, V.; Oliva, A.; Bertran, J.; *J. Mol. Struct (Theochem)*, **1986**, 138, 117.
5. Pindur, U.; Lutz, G; Otto, C.; *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 741.
6. Brundret, K.M.; Dalziel, W.; Hesp, B.; Jarvis, J.A.J.; Neidle, S.J.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1972**, 1027-1028.
7. Dalziel, W.; Hesp, B.; Stevenson, K.M.; Jarvis, J.A.J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2841-2851.
8. Ikegami, S.; Taguchi, T.; Ohashi, M.; Oguro, M.; Nagano, H.; Mano, Y.; *Nature (London)*, **1978**, 275, 458.
9. Spadari, S.; Focher, F.; Sala, F.; Ciarrocchi, G.; Koch, G. *et al.*; *Arzneim. Forsch.*, **1985**, 35, 1108-1116.
10. Trost, B.M.; Nishimura, Y.; Yamamoto, K.; McElvain, S.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1328-1330.
11. (a) McMurry, J.; Andrus, A.; Ksander, G.M.; Musser, J.H.; Johnson, M.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1330-1332; (b) *idem*; *Tetrahedron*, **1981**, 37, Suppl. 1, 319-327.
12. Corey, E.J.; Tius, M.A.; Das, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1742-1744.
13. (a) Ireland, R.E.; Godfrey, J.D.; Thaisrivongs, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2446-2448; (b) Ireland, R.E.; Dow, W.C.; Godfrey, J.D.; Thaisrivongs, S.; *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1001-1013.
14. Holton, R.A.; Kennedy, R.M.; Kim, H.-B.; Kraft, M.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1597-1600.

15. (a) Toyota, M.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6495-6498; (b)) Toyota, M.; Nishikawa, Y.; Seishi, T.; Fukumoto, K.; *Tetrahedron*, **1994**, 50, 10183; (c) Toyota, M.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K.; *Tetrahedron*, **1994**, 50, 11153-11166; (c) *idem*; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5379-5382; (d) *idem*; *Tetrahedron*, **1996**, 31, 10347-10362.
16. (a) Rizzo, C.J.; Smith III, A.B.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2793-2796; (b) *idem*; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 969-979.
17. van Tamelen, E.E.; Zawacky, S.R.; Russel, R.K.; Carlson, J.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 142-143.
18. (a) Bettolo, R.M.; Tagliatesta, P.; Lupi, A.; Bravetti, D.; *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 1922-1928; (b) Lupi, A.; Patamia, M.; Bettolo, R.M.; *Helv. Chim. Acta*, **1988**, 71, 872-875.
19. Iwata, C.; Morie, T.; Maezaki, N.; Yamashita, H.; Kuroda, T.; Inoue, T.; Kamei, K.; Imanishi, T.; Tanaka, T.; Kim, S.-W.; Murakami, K.; *Abstracts of the 32nd Symposium on the Chemistry of Natural Products*, **1990**, 455; (b) Tanaka, T.; Okuda, O.; Murakami, K.; Yoshino, H.; Mikamiyama, H.; Kanda, A.; Kim, S.-W.; Iwata, C.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, 43, 1407-1411.
20. Hall, D.G.; Caillé, A.-S.; Drouin, M.; Lamothe, S.; Müller, R.; Deslongchamps, P.; *Synthesis*, **1995**, 1081-1088.
21. (a) Hall., D.G.; Deslongchamps, P.; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7796; (b) Hall, D.G.; *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, **1995**, 320 pages.
22. Hall, D.G.; Chapdelaine, D.; Prévile, P.; Deslongchamps, P.; *Synlett*, **1994**, 8, 660-662.
23. (a) Swern, D.; Huang, S.L.; Mancuso, A.J.; *J. Org. Chem.*, **1979**, 43, 2480; (b) Mancuso, A.J.; Swern, D.; *Synthesis*, **1981**, 24, 4405.
24. (a) Evans, D.A.; Bartoli, J.; Shih, T.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2127; (b) Evans, D.A.; *Aldrichimica Acta*, **1982**, 15, 23.
25. Evans, D.A.; Black, C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4497.
26. (a) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18, 4171; (b) Levin, J.I.; Turos, E.; Weinreb, S.M.; *Synth. Comm.*, **1982**, 12, 989.

27. Spino, C.; Liu, G.; Tu, N.; Girard, S.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5596.
28. Still, W.C.; Gennari, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4405.
29. Calculs effectués avec le programme MOPAC, hamiltonien AM1.
30. O'Dwyer, P.J.; Moyer, J.D.; Suffness, M.; Plowman, J.; *Proceedings of the Seventy-Sixth Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, May 22-25, **1985**, Houston, TX, Abstract 1009.
31. L'iodométhoxyméthane a été préparé comme suit: au diméthoxyméthane (450 ml, 0.50 mol, fraîchement distillé sur sodium) à température ambiante sous azote, a été ajouté d'un coup l'iodotriméthylsilane (100 g, 0.50 mol, Aldrich) par canule. Le mélange a été agité 30 minutes à cette température puis un montage sec à distillation a été placé sur le ballon réactionnel. L'excès de diméthoxyméthane et le triméthylsilyloxyméthane formé ont été distillés sous azote à pression ambiante (bain d'huile à 70°C, réchauffer l'extérieur du montage à l'air chaud au besoin). L'iodométhoxyméthane a ensuite été distillé sous pression réduite (environ 15-20 mmHg, à la trompe à eau, avec cartouche de chlorure de calcium et d'hydroxyde de potassium) à la même température (70°C), en récoltant dans un ballon prépesé contenant du cuivre (0) et plongé dans un bain à -78°C. L'iodométhoxyméthane transparent produit (68.1 g, 77%) a été gardé sur cuivre (0) à l'abri de la lumière (ajouter du cuivre (0) et/ou redistiller au besoin). Référence: Jung, M. E.; Mazurek, M. A.; Lim, R.M.; *Synthesis*, **1978**, 588-589.
32. Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O.; *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3021.
33. Evans, D.A.; Gage, J.R.; *Org. Synth*, **1989**, 68, 77, 83.
34. Toró, A.; Lemelin, C.-A.; Préville, P.; Bélanger, G.; Deslongchamps, P.; *Tetrahedron*, **1999**, 55, 4655-4684.
35. (a) Takaï, K.; Nitta, K.; Utimoto, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7408-7410;
(b) Evans, D.A.; Black, W.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4497.
36. Stille, J.C.; Groh, B.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 813-817.

37. (a) Magid, R.M.; Fruchey, O.S.; Johnson, W.L.; Allen, T.G.; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 359; (b) Schreiber, S.L.; Meyer, S.D.; Miwa, T.; Nakatsuka, M.; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5058.
38. (a) Beattig, K.; Dallaire, C.; Pitteloud, R.; Deslongchamps, P.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5249; (b) Beattig, K.; Marinier, A.; Pitteloud, R.; Deslongchamps, P.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5253.
39. Elsinger, F.; *Org. Synth.*, **1973**, 5, 76-80.
40. (a) Tsunoda, T.; Itô, S.; *Pure and Appl. Chem.*, **1994**, 66, 2071-2074; (b) Tsunoda, T.; Ozahi, F.; Itô, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5081-5082; (c) Tsunoda, T.; Nagaku, M.; Nagino, C.; Kawamura, Y.; Ozaki, F.; Hioki, H.; Itô, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2531-2534.
41. Jung, M.E.; Light, L.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 3851-3854.
42. Appel, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, 14, 801-811.
43. Ley, S.V.; Anthony, N.J.; Armstrong, A.; Brasca, M.G.; Clarke, T.; Culshaw, D.; Greck, C.; Grice, P.; Jones, A.B.; Lygo, B.; Madin, A.; Sheppard, R.N.; Slawin, A.M.Z.; Williams, D.J.; *Tetrahedron*, **1989**, 7161-7188; (b) Ley, S.V.; Norman, J.; Griffith, W.P.; Marsden, S.P.; *Synthesis*, **1994**, 639-666.
44. Dess, D.B.; Martin, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7277.
45. Trost, B.M.; Arndt, H.C.; Strege, P.E.; Verhoeven, T.R.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3477-3478.
46. (a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Morton, H.E.; *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3912; modifications inspirées de (b) Niwa, H.; Hida, T.; Yamada, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 42, 4239-4240; et (c) Kuehne, M.E.; Pitner, J.B.; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4553.
47. Olah, G.A.; Husain, A.; Gupta, B.G.B.; Narang, S.C.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1981**, 20, 690-691.
48. (a) Ho, T.-L.; Olah, G.A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, 15, 774-775; (b) Jung, M.E.; Lyster, M.A.; *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3761-3764.
49. Landini, D.; Rolla, F.; *Chem. Ind.*, **1979**, 213.

50. (a) San Filippo, J. Jr; Chern, C.-I.; Valentine, J.S.; *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 1678; (b) Johnson, R.A.; Nidy, E.G.; *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 1680; (c) Corey, E.J.; Nicolaou, K.C.; Shibasaki, M.; Machida, Y.; Shiner, C.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 37, 3183-3186.
51. Rayner, C.M.; Astles, P.C.; Paquette, L.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 3926-3936.
52. Cooper, G.F.; McClure, N.L.; van Horn, A.R.; Wren, D.; *Synth. Comm.*, **1983**, 13, 225-231.
53. Benneche, T.; Strande, P.; Undheim, K.; *Synthesis*, **1983**, 762.
54. (a) Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3535-3536; (b) Kanai, K.; Sakamoto, I.; Ogawa, S.; Suami, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 1529-1531.
55. (a) Krapcho, A.P.; Glynn, G.A.; Grenon, B.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 215-217; (b) Krapcho, A.P.; Weimaster, J.F.; Eldridge, J. M.; Jahngen, E.G.E. Jr; Lovey, A.J.; Stephens, W.P.; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 138-147.
56. (a) Corey, E.J.; Gras, J.-L.; Ulrich, P.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 809-812; (b) Lipshutz, B.H.; Pegram, J.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 3343-3346.
57. Lipshutz, B.H.; Miller, T.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7149-7152.
58. (a) Schlessinger, R.H.; Poss, M.A.; Richardson, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 3112-3114; (b) Jansson, K.; Frejd, T.; Kihlberg, J.; Magnusson, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 361-362.
59. (a) Lipshutz, B.H.; Pegram, J.J.; Morey, M.C.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 4603-4606; (b) Lipshutz, B.H.; Harvey, D.F.; *Synth. Comm.*, **1982**, 12, 267-277.
60. Paquette, L.A.; Backhaus, D.; Braun, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 11990-11991.
61. (a) Burke, S.D.; Pacofsky, G.J.; Piscopio, A.D.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 29, 3345-3348; (b) Hasegawa, A.; Ito, Y.; Ishida, H.; Kiso, M.; *J. Carbohydr. Chem.*, **1989**, 8, 125-133.

62. Suzuki, K.; Matsumoto, T.; Tomooka, K.; Matsumoto, K.; Tsuchihashi; *Chem. Lett.*, **1987**, 113-116.
63. Pour des exemples de ces effets d'activation, voir: Barriault, L.; *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, **1997**, 371 pages, et références citées.
64. (a) Sharpless, K.B.; Michaelson, R.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 6136; (b) Tanaka, S.; Yamamoto, H.; Nozaki, H.; Sharpless, K.B.; Michaelson, R.C.; Cutting, J.D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5254; (c) Sharpless, K.B.; Verhoeven, T.R.; *Aldrichimica Acta*, **1979**, 12, 63.
65. Still, W.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 1481-1486.
66. Tamao, K.; Ishida, N.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4245-4248.
67. Hart, D.J.; Huang, H.-C.; Krishnamurthy, R.; Schwartz, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 7507-7519.
68. Suzuki, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M.; *Chem. Lett.*, **1979**, 1277-1278.
69. Corey, E.J.; Bock, M.G.; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3269-3270.
70. (a) Tebbe, F.N.; Parshall, G.W.; Reddy, G.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 3611; (b) Pine, S.H.; Shen, G.S.; Hoang, H.; *Synthesis*, **1991**, 165.
71. Torò, A.; Ambrus, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5265-5266.
72. Pour une revue des époxydations de Sharpless, voir: Pfenninger, A.; *Synthesis*, **1986**, 89-116.
73. (a) Barlett, P.; Meadows, J.D.; Brown, E.G.; Morimoto, A.; Jernstedt, K.K.; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4013-4018; (b) Danishefsky, S.; Chackalamannil, S.; Harrison, P.; Silvestri, M.; Cole, P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 2474-2484.
74. Donohoe, T.J.; Moore, P.R.; Waring, M.J.; Newcombe, N.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5027-5030.
75. Cha, J.K.; Christ, W.J.; Kishi, Y.; *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2247-2255.
76. Le chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium a été préparé comme suit: à une solution de triphenylphosphine (6.90 g, 26.3 mmol) dans le benzène sec (28 ml) à température ambiante sous azote, a été ajouté l'iodométhoxyméthane (2.0 ml, 26.3 mmol). Le mélange résultant a chauffé à reflux durant 15 h (le produit final a précipité), puis a été refroidi à température.

Après décantation du solide, le surnageant a été retiré par canule, toujours sous azote. Le solide a été lavé avec du benzène sec (5 ml). Après décantation du solide, le surnageant a été retiré par canule. Deux autres lavages au benzène (2 x 5 ml) ont été effectués. Le solide final a été pompé mécaniquement jusqu'à ce que le précipité blanc soit poudreux. Le chlorure de méthoxyméthyltriphénylphosphonium résultant (6.46 g, 72%) a été conservé sous azote (note: avec le temps, le réactif donne de moins bons résultats d'oléfination). Référence: (a) Levine, S.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 6150-6151; (b) Wittig, G.; Schlosser, M.; *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 1373-1383.

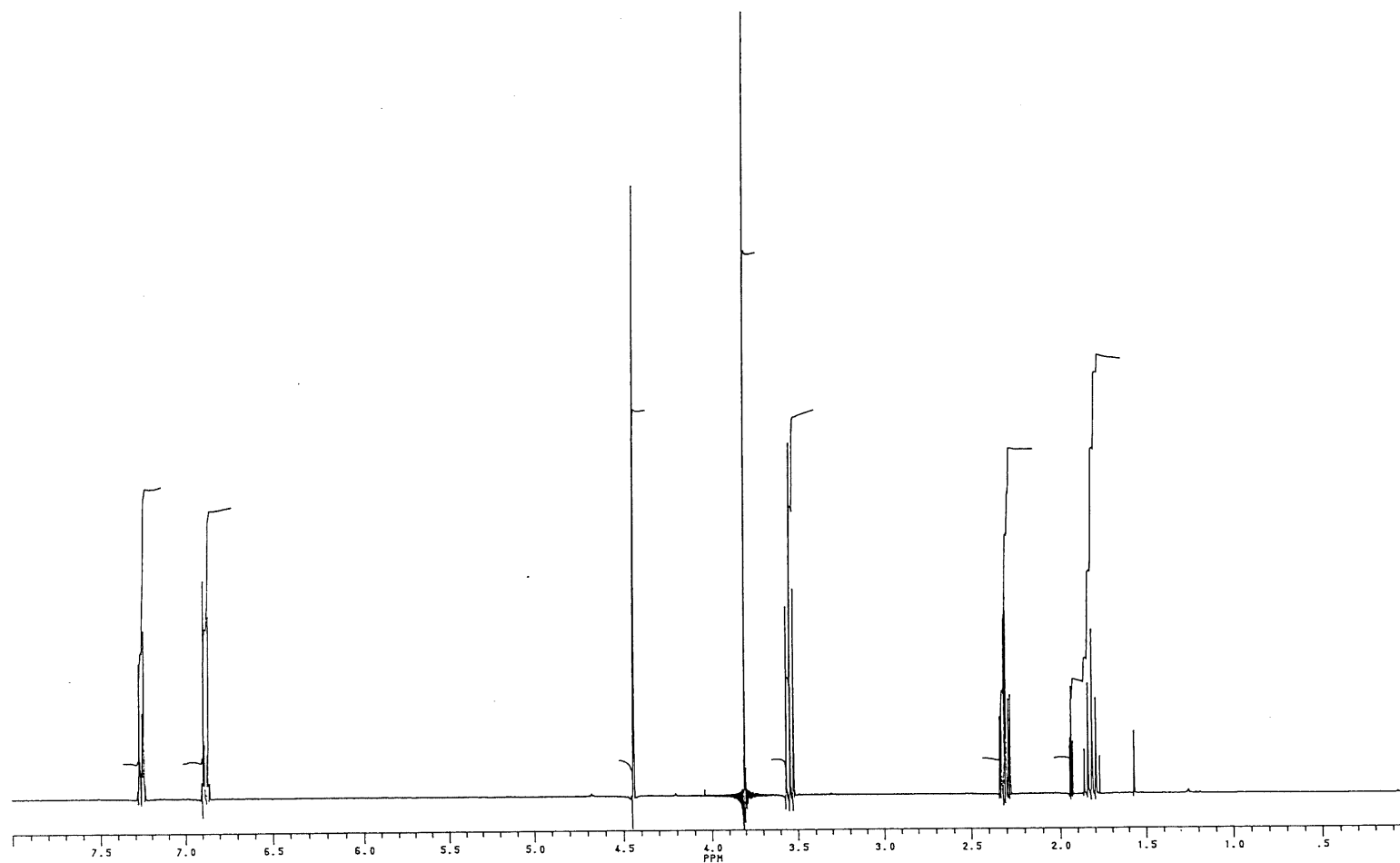
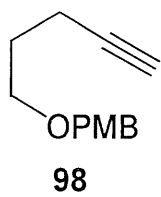
77. Heathcock, C.H.; Ellis, J.E.; McMurry, J.E.; Coppolino, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 4995-4996.
78. (a) Stork, G.; Rosen, P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 2965-2966; (b) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N.; Coombs, R.V.; Tsuli, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 275-286; (c) Renoud-Grappin, M.; Vanucci, C.; Lhommet, G.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 3902-3905.
79. Favre, H.; Huet, F.; Varfalvy, L.; *Can. J. Chem.*, **1971**, 49, 1776-1779.
80. Lambert, J.B.; Shurvell, H.F.; Lightner, D.; Cooks, R.G.; *Introduction to Organic Spectroscopy*, Macmillan Publishing Company, New York, **1987**, 454 pages.
81. (a) House, H.O.; Czuba, L.J.; Gall, M.; Olmstead, H.D.; *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2324; (b) Brown, C.A.; *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3913-3918; (c) d'Angelo, J.; *Tetrahedron*, **1976**, 32, 2979-2990; (d) Paterson, I.; Fleming, I.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 995-998; (e) Krafft, M.E.; Holton, R.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 1345-1348.
82. Piers, E.; Abeysekera, B.F.; Herbert, D.J.; Suckling, I.D.; *Can. J. Chem.*, **1985**, 63, 3418.
83. Walker, D.; Hiebert, J.D.; *Chem. Rev.*, **1967**, 67, 153-195.
84. Reetz, M.T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 96-108.
85. Negishi, E.-I.; Chatterjee, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 1341-1344.

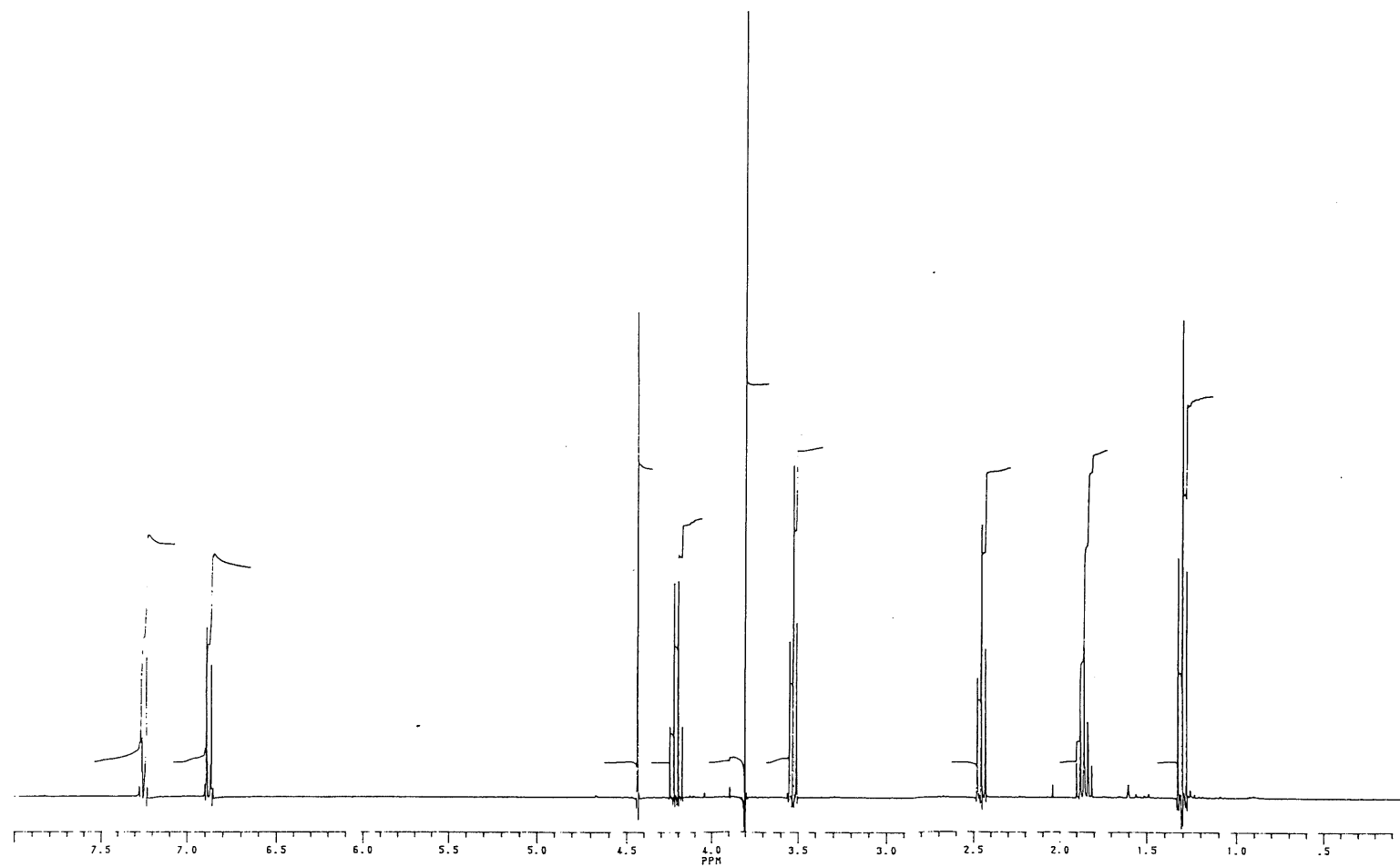
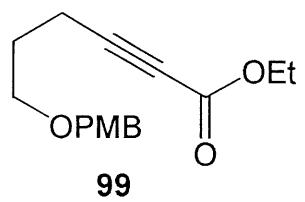
86. Pilcher, A.S.; Ammon, H.L.; DeShong, P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5166.
87. (a) Stork, G.; d'Angelo, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7114-7116; (b) Maruoka, K.; Concepcion, A.B.; Murase, N.; Oishi, M.; Hirayama, N.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 3943-3949.
88. (a) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7503-7509; (b) Mukaiyama, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 16, 817; (c) Mukaiyama, T.; *Pure and Appl. Chem.*, **1983**, 55, 1749-1758.
89. (a) Krishnamurthy, S.; *Aldrichimica Acta*, **1974**, 7, 55; (b) Brown, H.C.; Kim, S.C.; Krishnamurthy, S.; *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1-12; (c) Suzuki, K.; Shimazaki, M.; Tsuchihashi, G.-I.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 6233-6236.
90. Ward, D.E.; Rhee, C.K.; Zoghaib, W.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 517-520.
91. Luche, J.L.; Gemal, A.L.; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4187.
92. Lee, S.-F.; Sathe, G.M.; Sy, W.W.; Ho, P.-T.; Weisner, K.; *Can. J. Chem.*, **1976**, 54, 1039.
93. (a) Kovács, G.; Galambos, G.; Juvancz, Z.; *Synthesis*, **1977**, 171-172; (b) Trost, B.M.; Nishimura, Y.; Yamamoto, K.; McElvain, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1328-1330.
94. (a) Barton, D.H.R.; McCombie, S.W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574 (b) Hartwig, W.; *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2609.
95. (a) Huang-Minlon; *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 2487-2488; (b) Todd, D.; *Org. React.*, **1948**, 4, 378.
96. Deslongchamps, P.; *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1983**, 375 pages.
97. (a) Coxon, J. N.; Hartshorn, M.P.; Rae, W.J.; *Tetrahedron*, **1970**, 26, 1091; (b) Whitesell, J.K.; Matthews, R.S.; Minton, M.A.; Helbling, A.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3468.
98. Enders, D.; Hundertmark, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4169-4172.
99. Launder, S.R.; Rydon, H.N.; *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2224-2234.

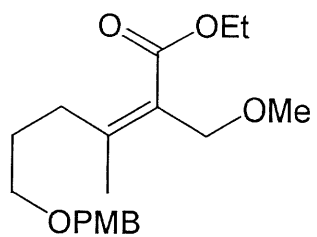
100. Jones, P.F.; Lappert, M.F.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1972**, 526.
101. Ndibwami, A.; Deslongchamps, P.; *Can. J. Chem.*, **1986**, 64, 1788-1794.

ANNEXE 1

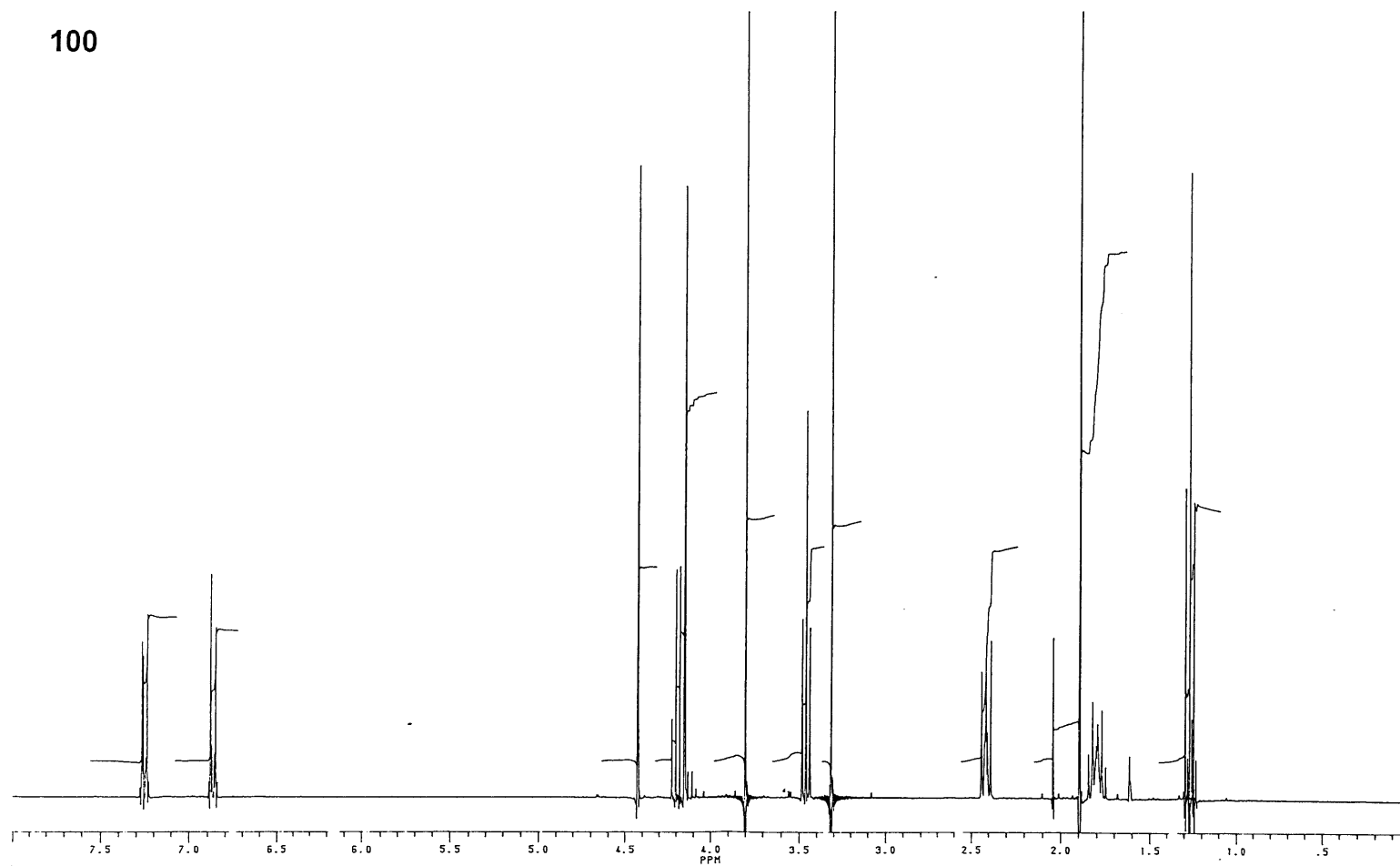
Spectres de résonance magnétique nucléaire des protons

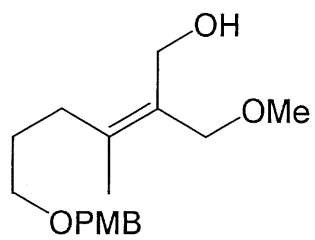




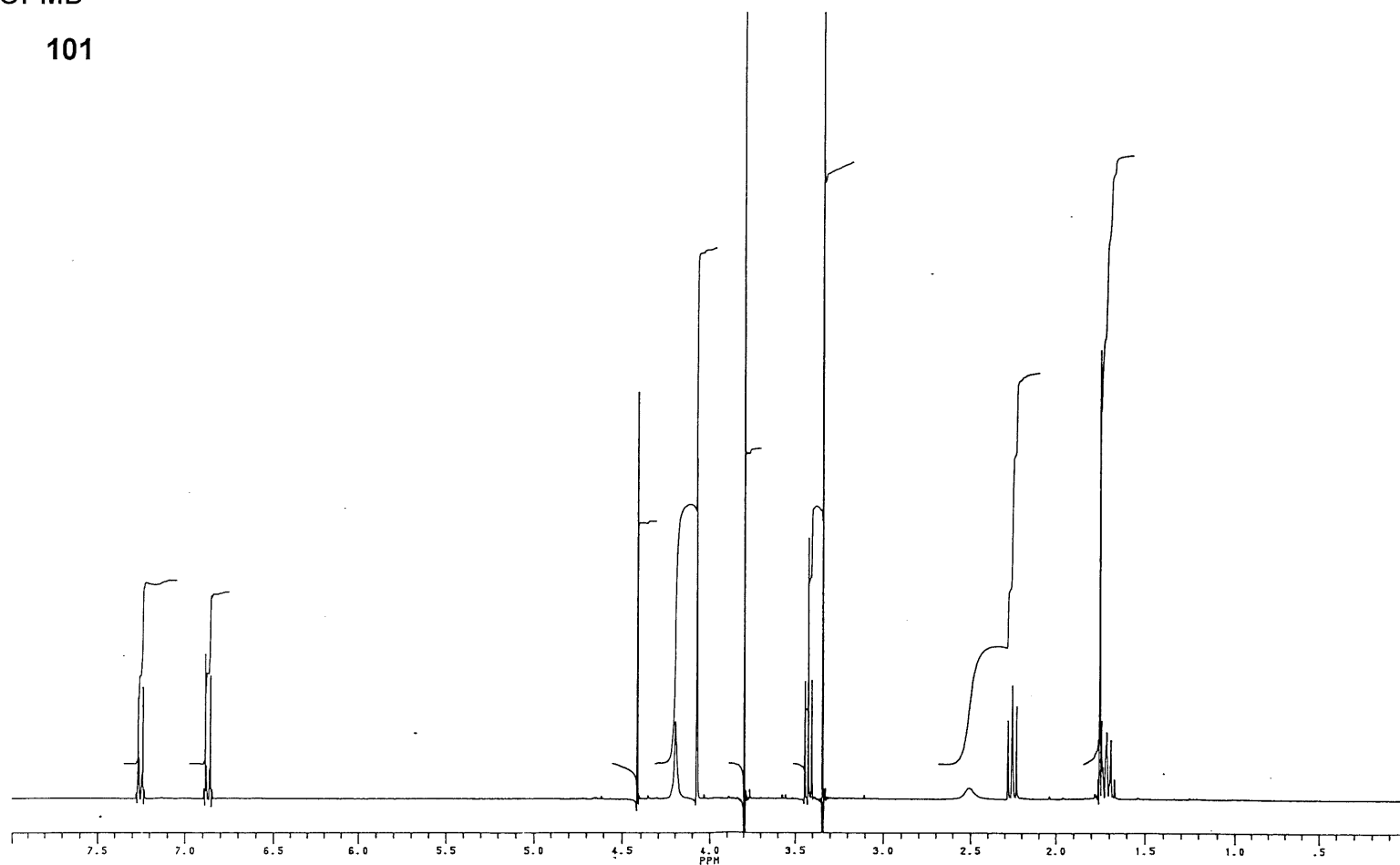


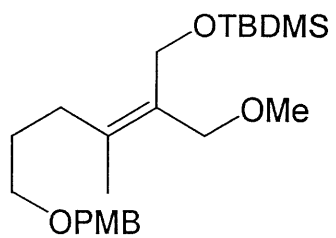
100



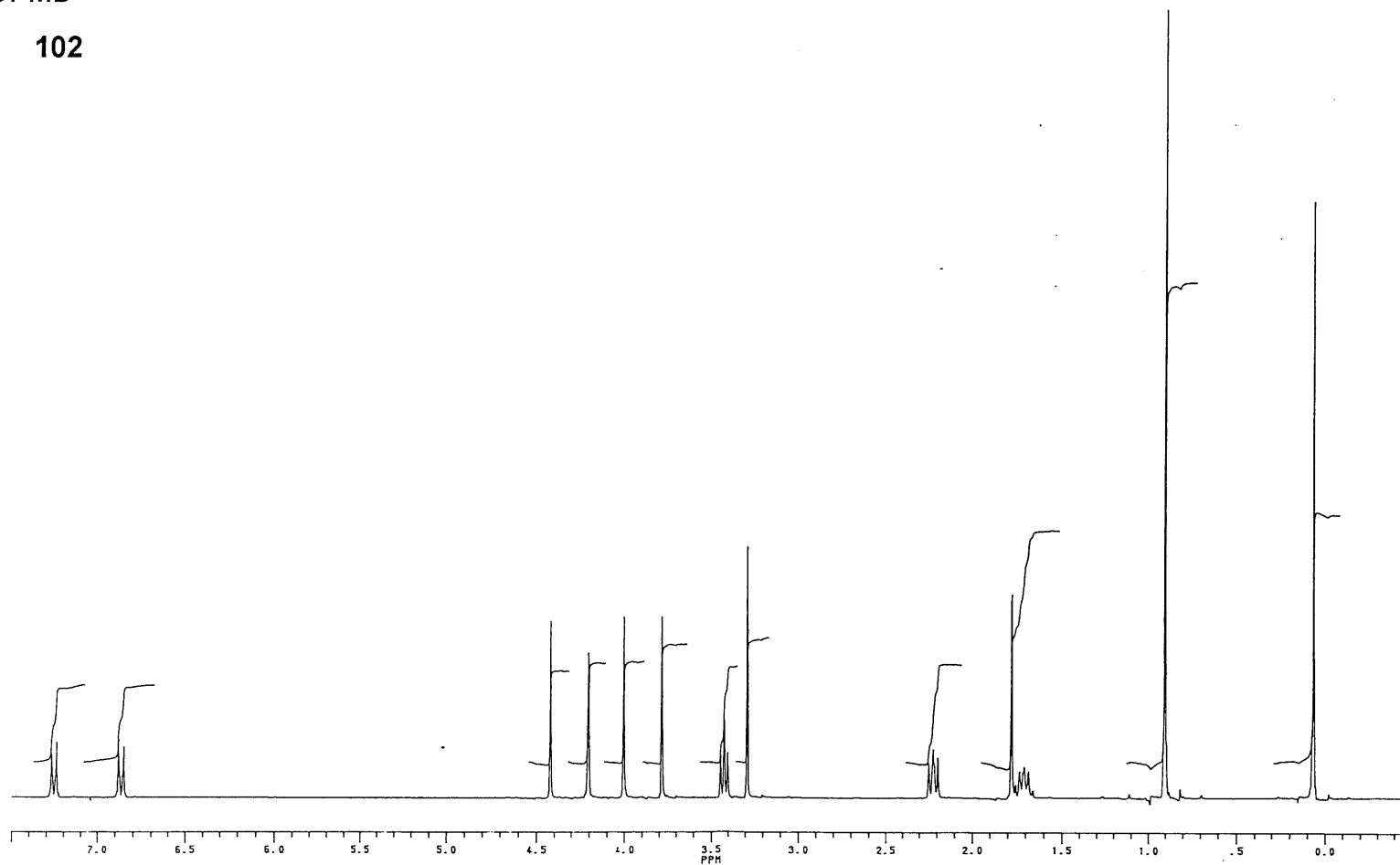


101

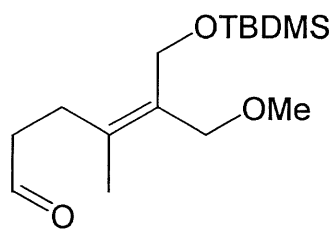




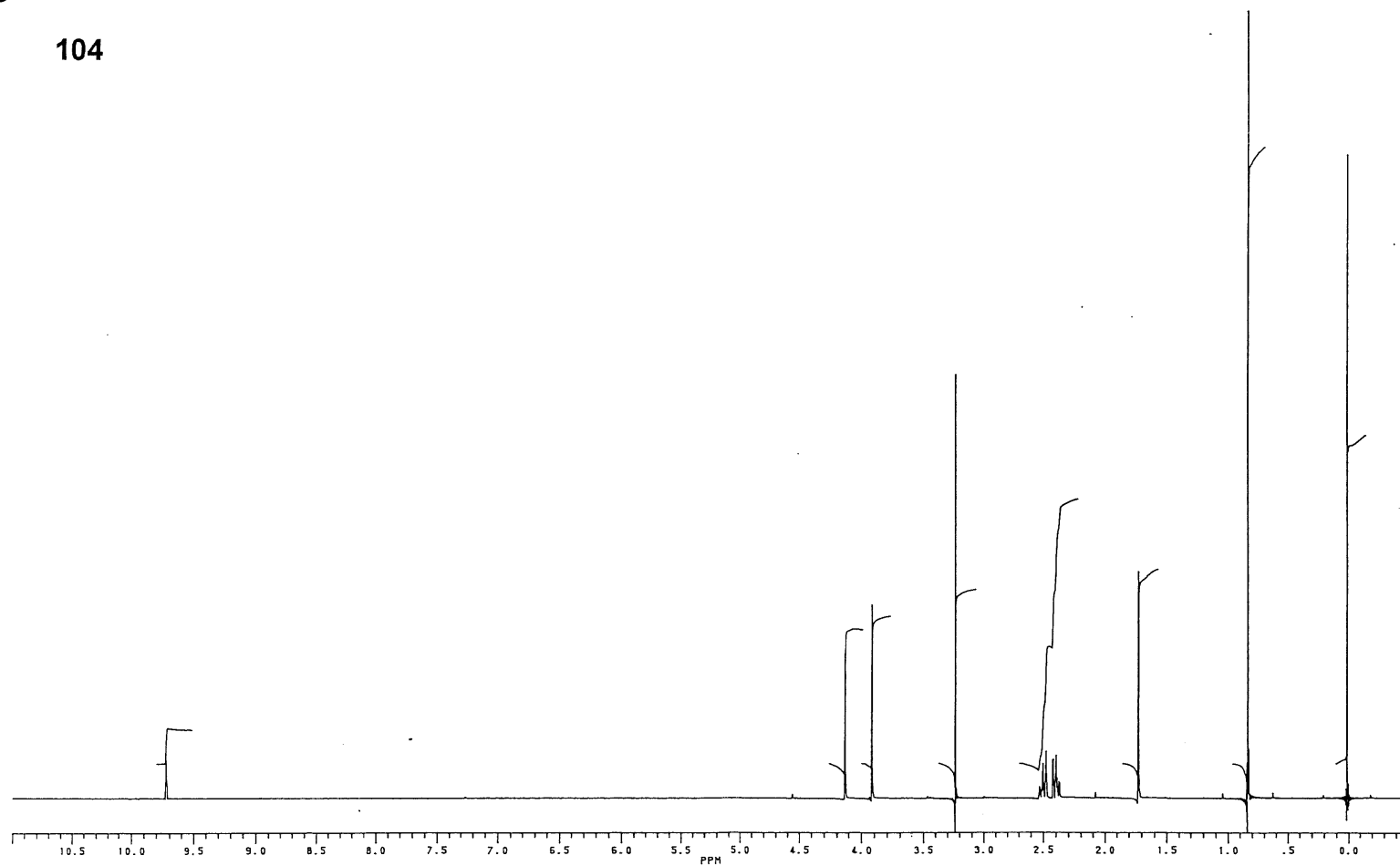
102

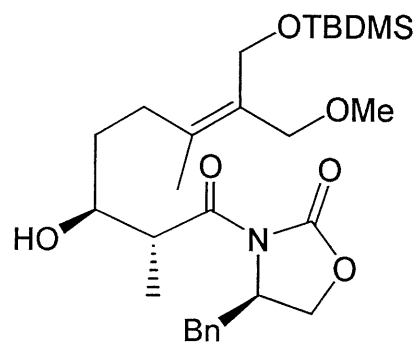




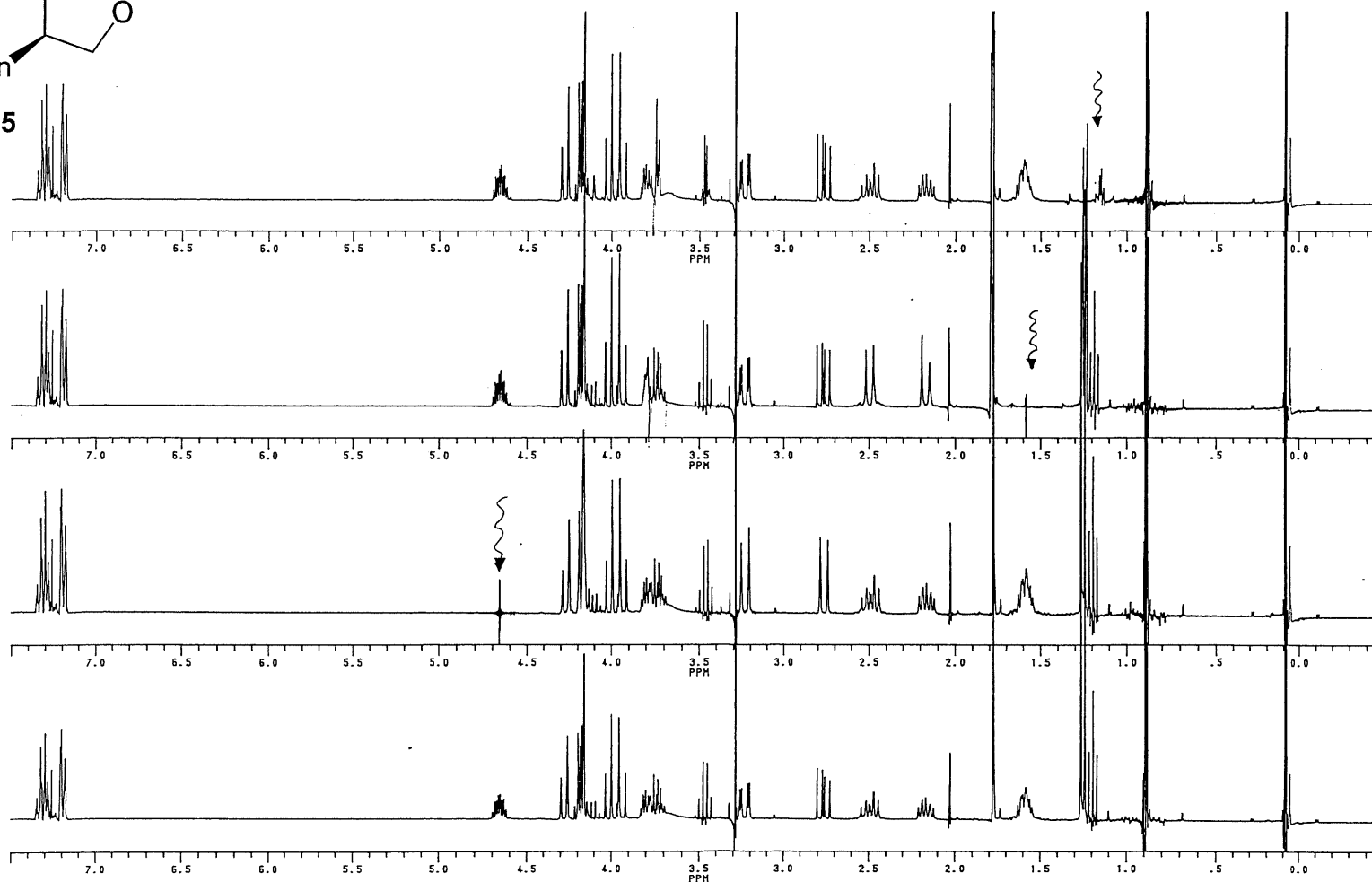


104



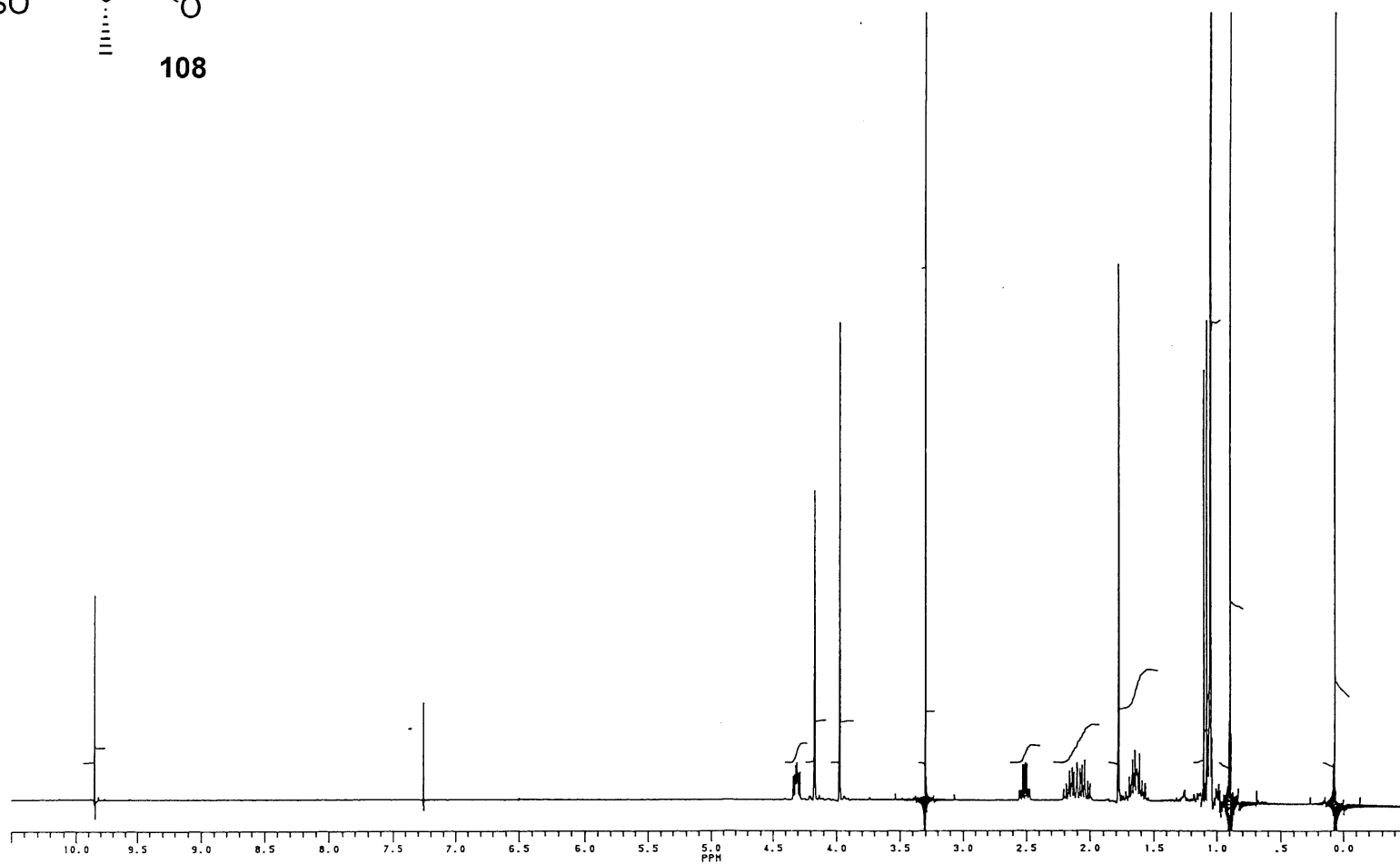
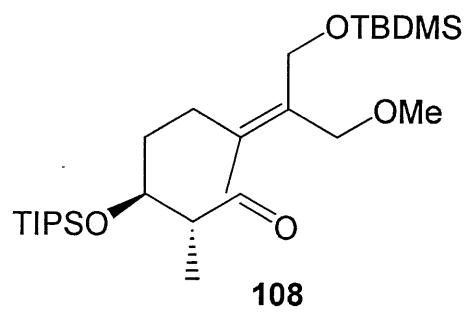


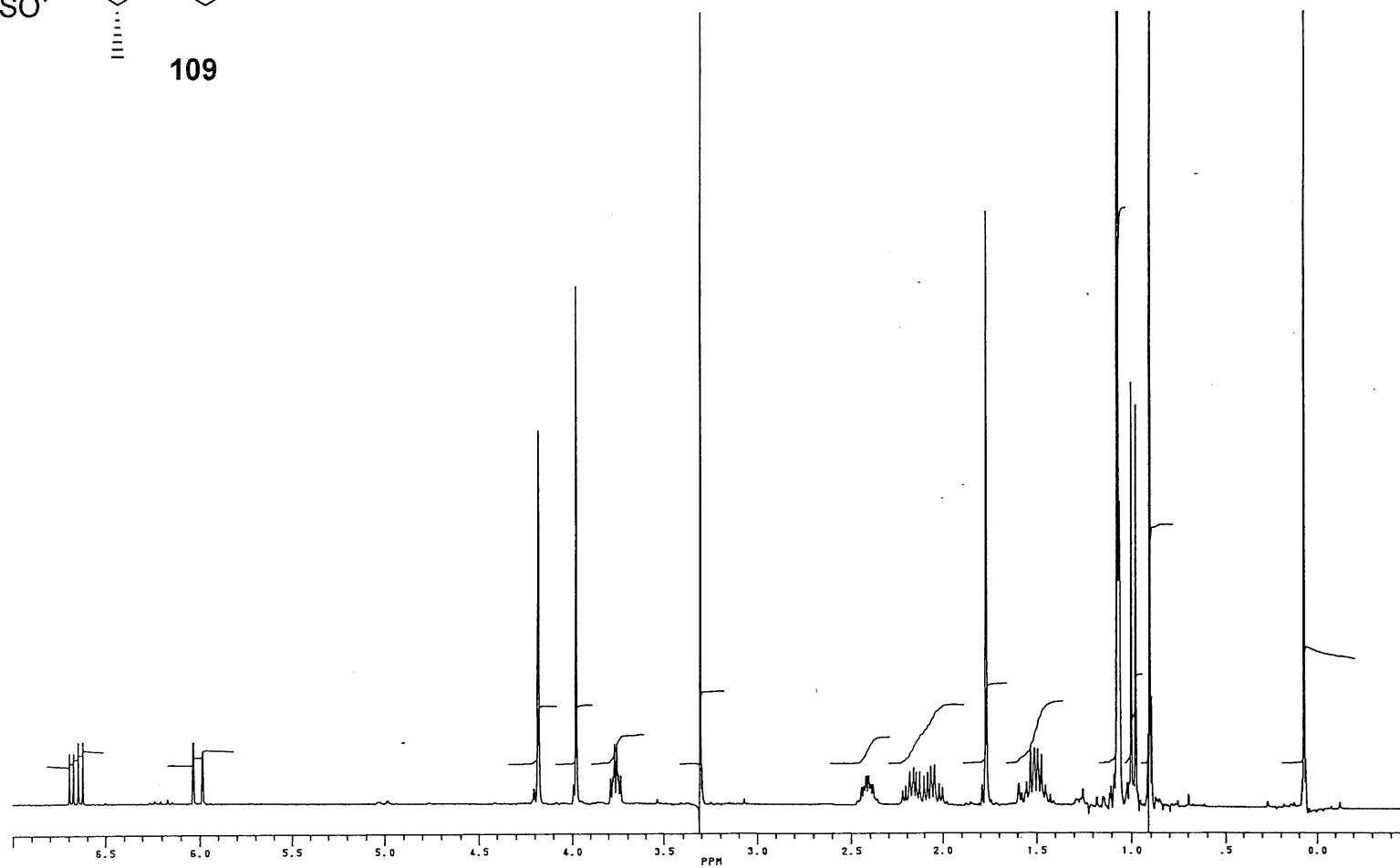
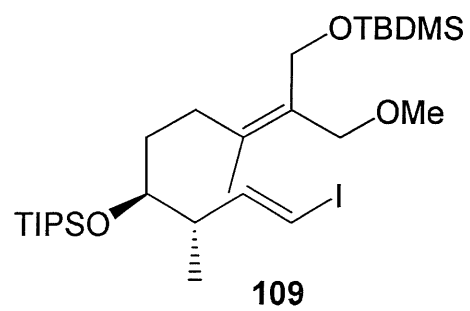
105

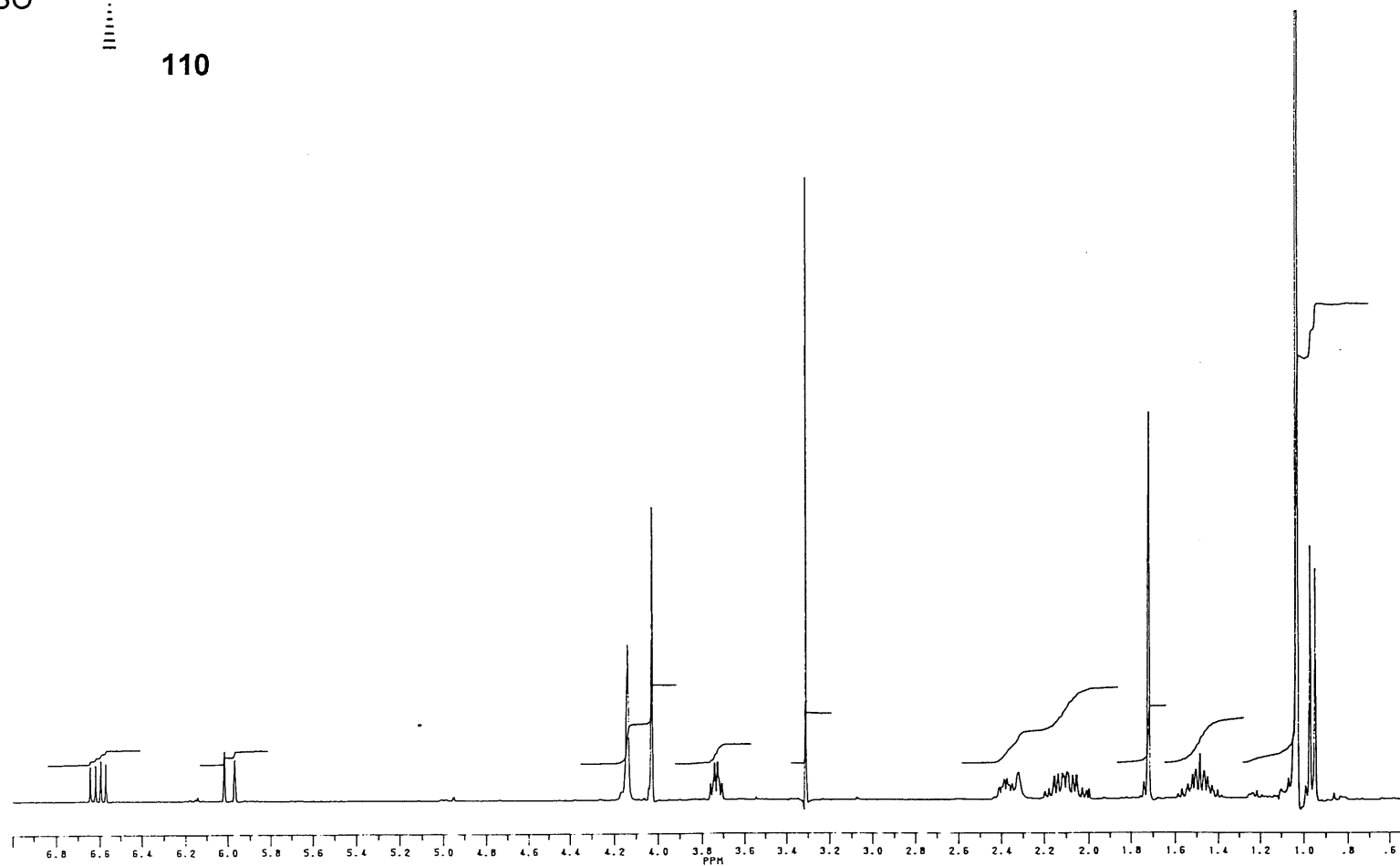










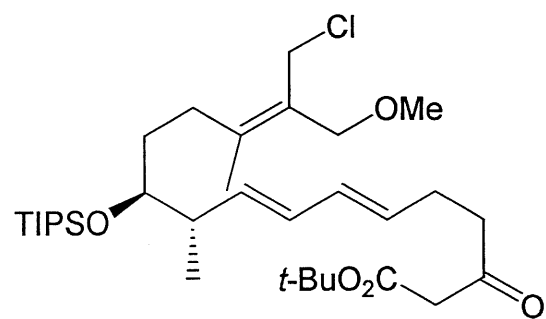




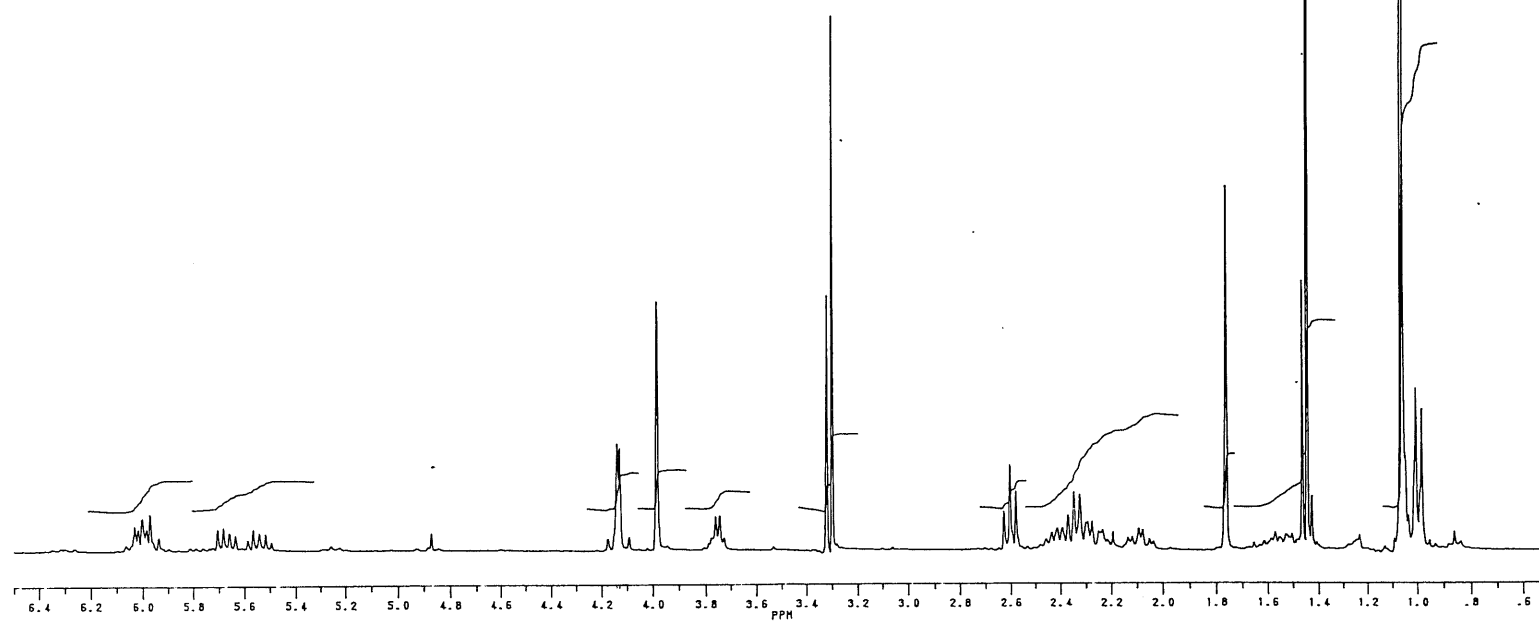
113

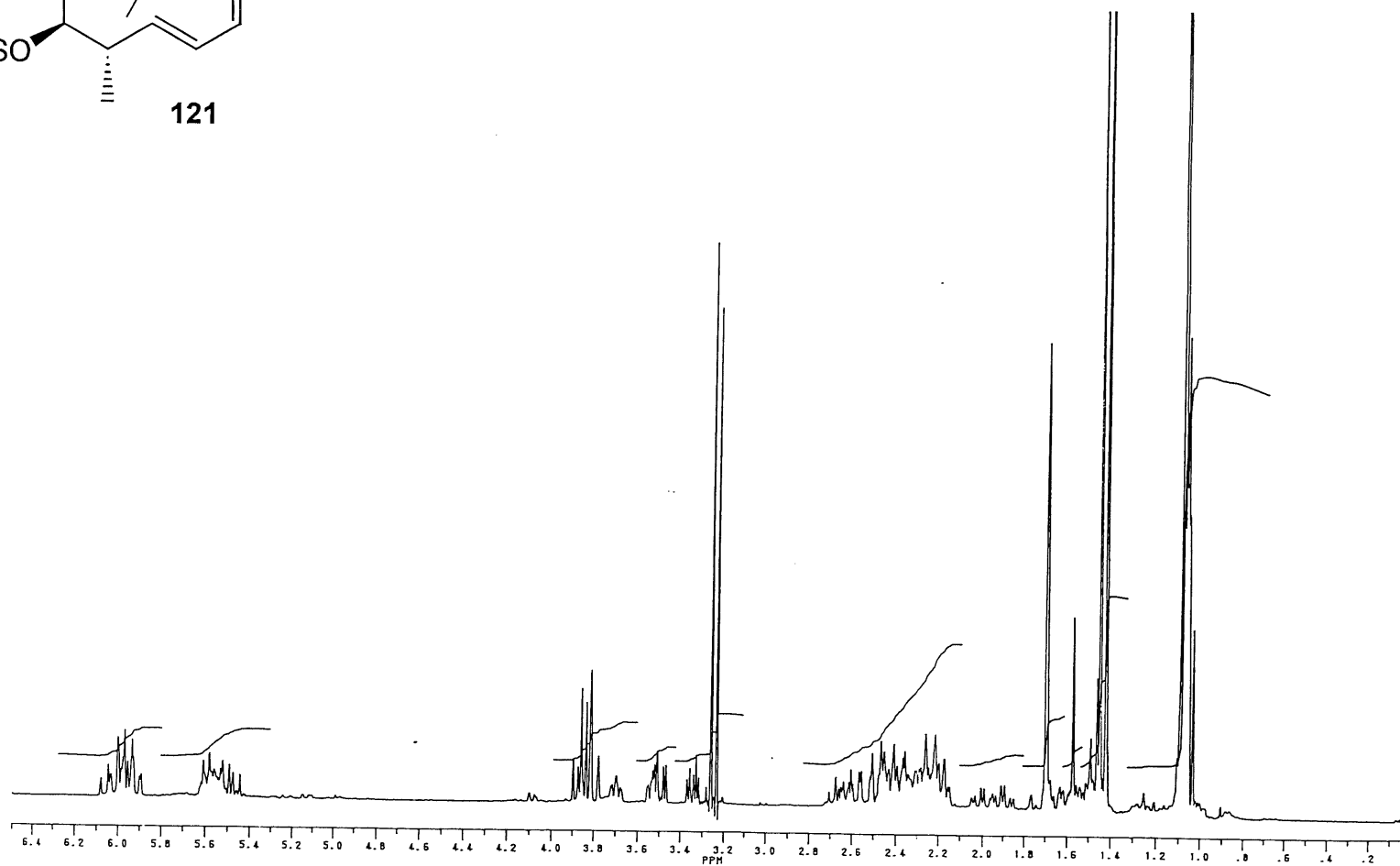
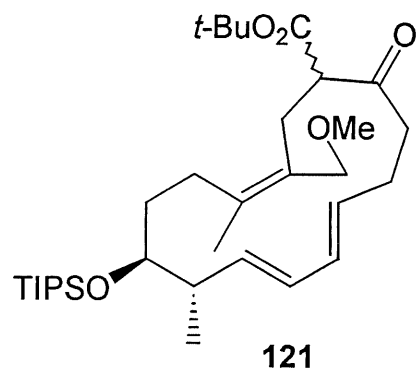
6.4 6.2 6.0 5.8 5.6 5.4 5.2 5.0 4.8 4.6 4.4 4.2 4.0 3.8 3.6 3.4 3.2 3.0 2.8 2.6 2.4 2.2 2.0 1.8 1.6 1.4 1.2 1.0 .8 .6

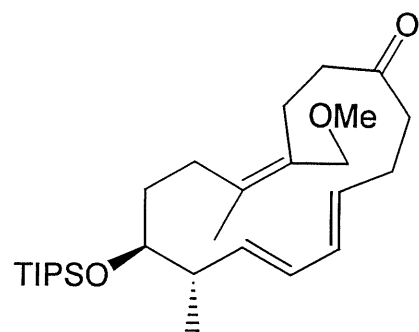
PPM



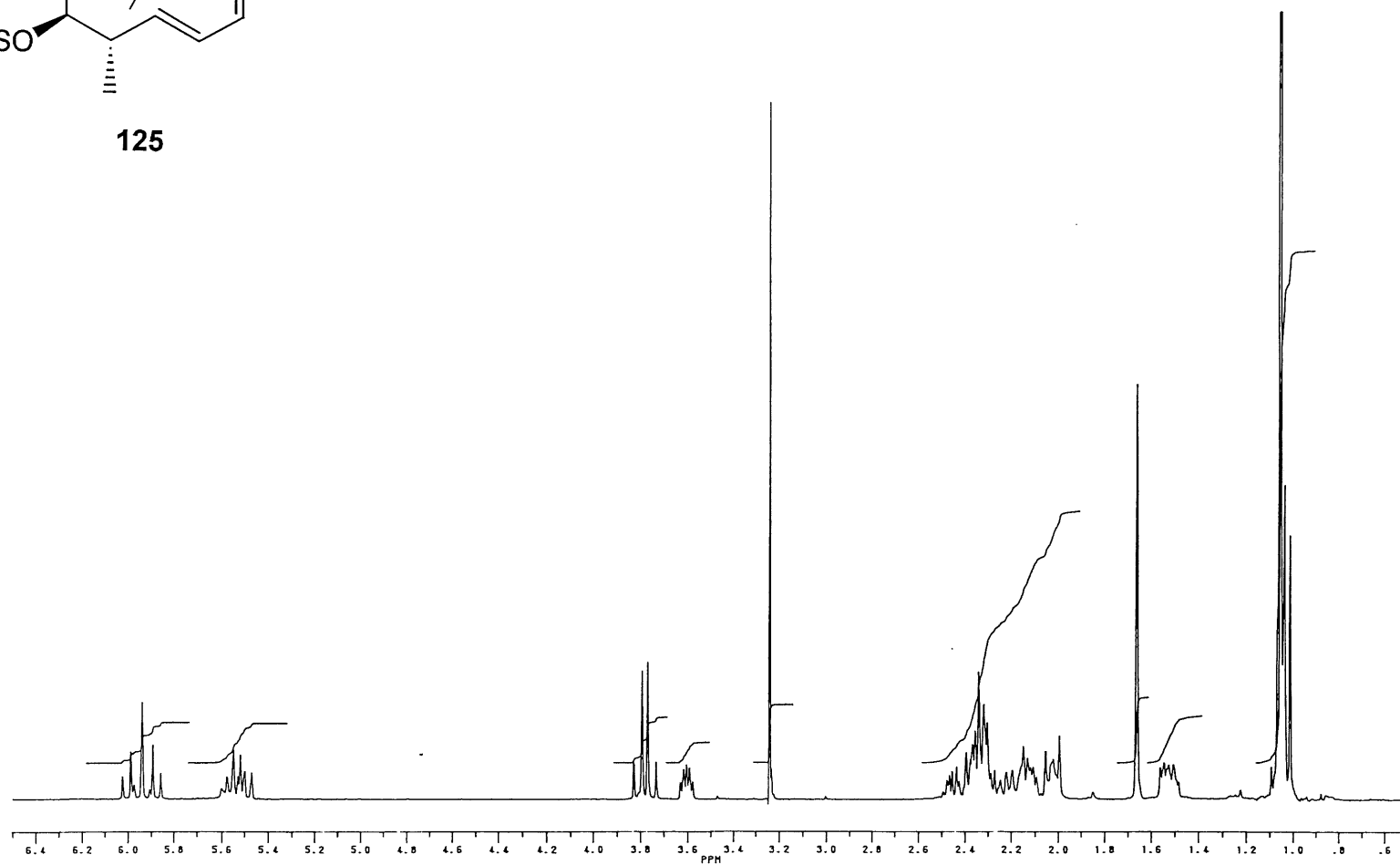
118

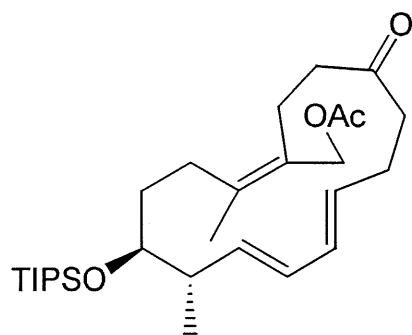




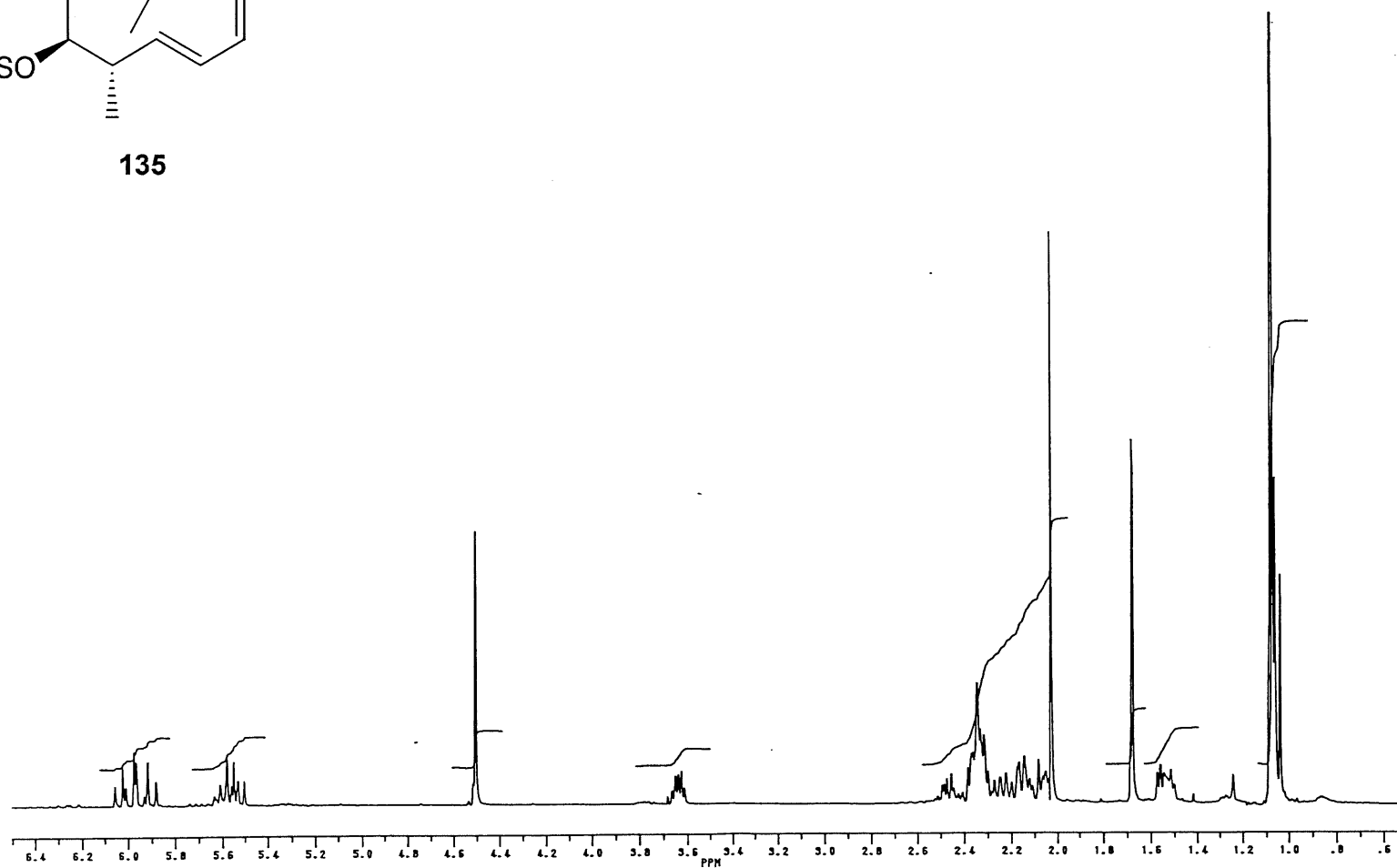


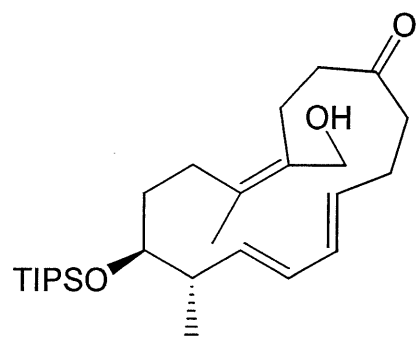
125



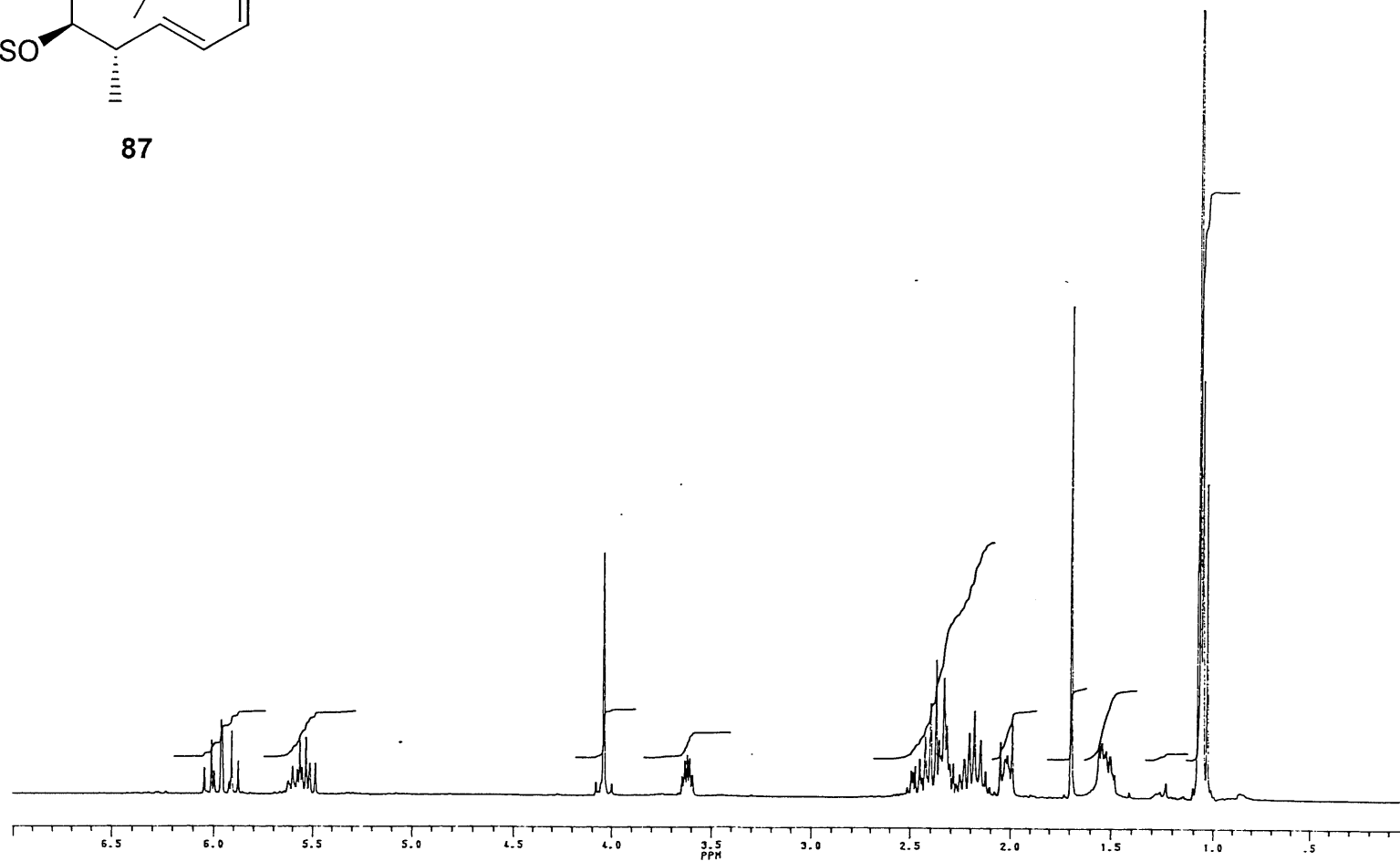


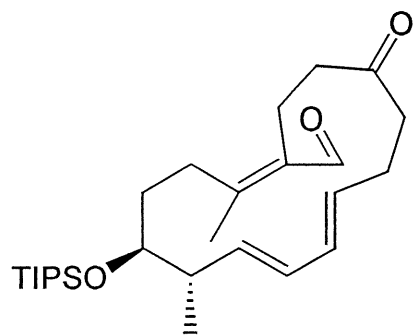
135



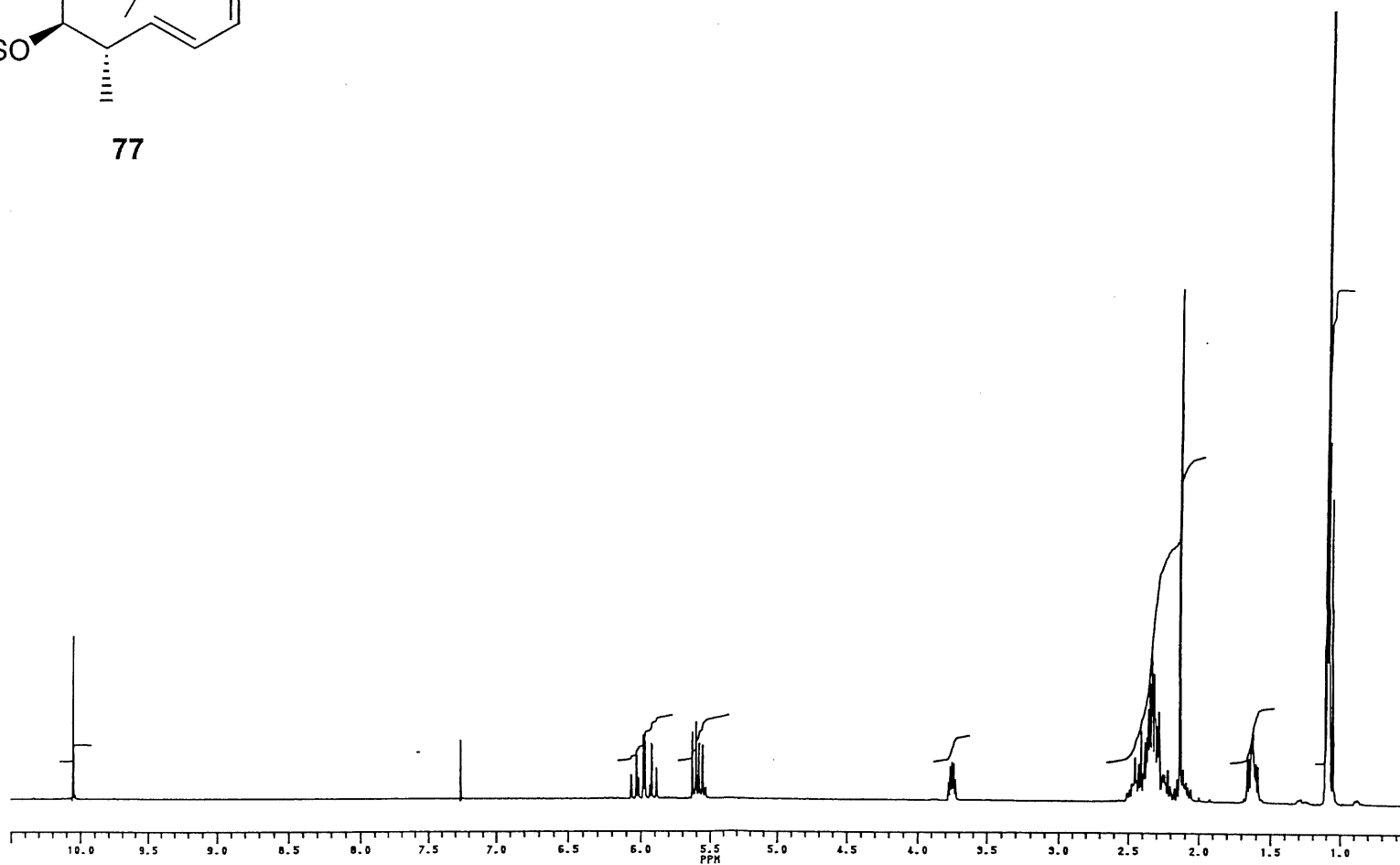


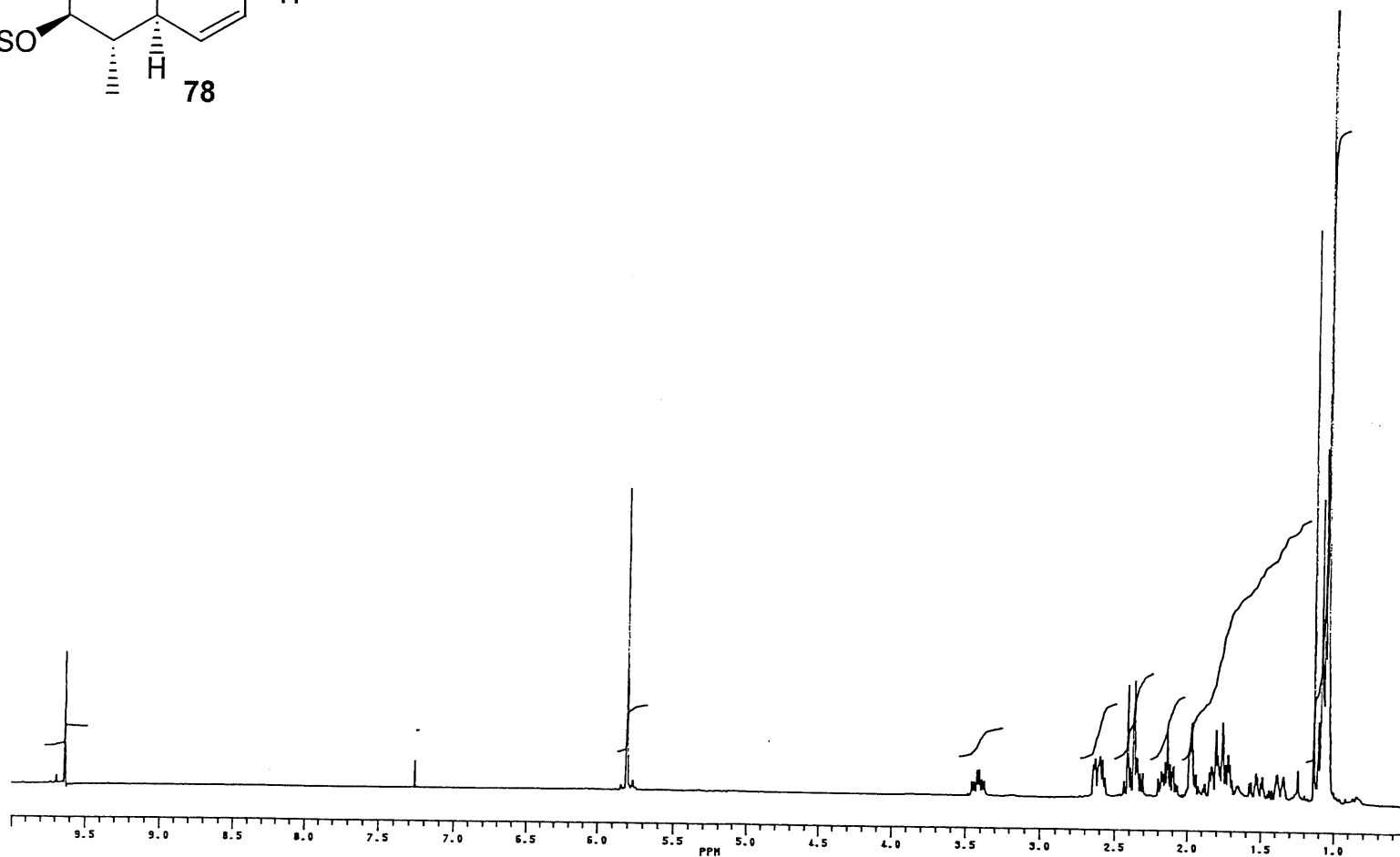
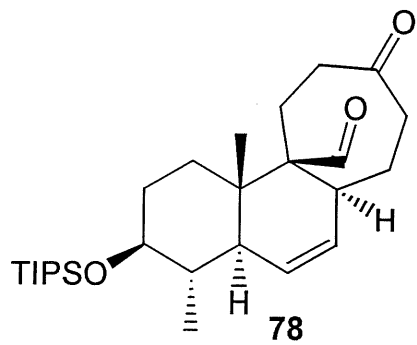
87

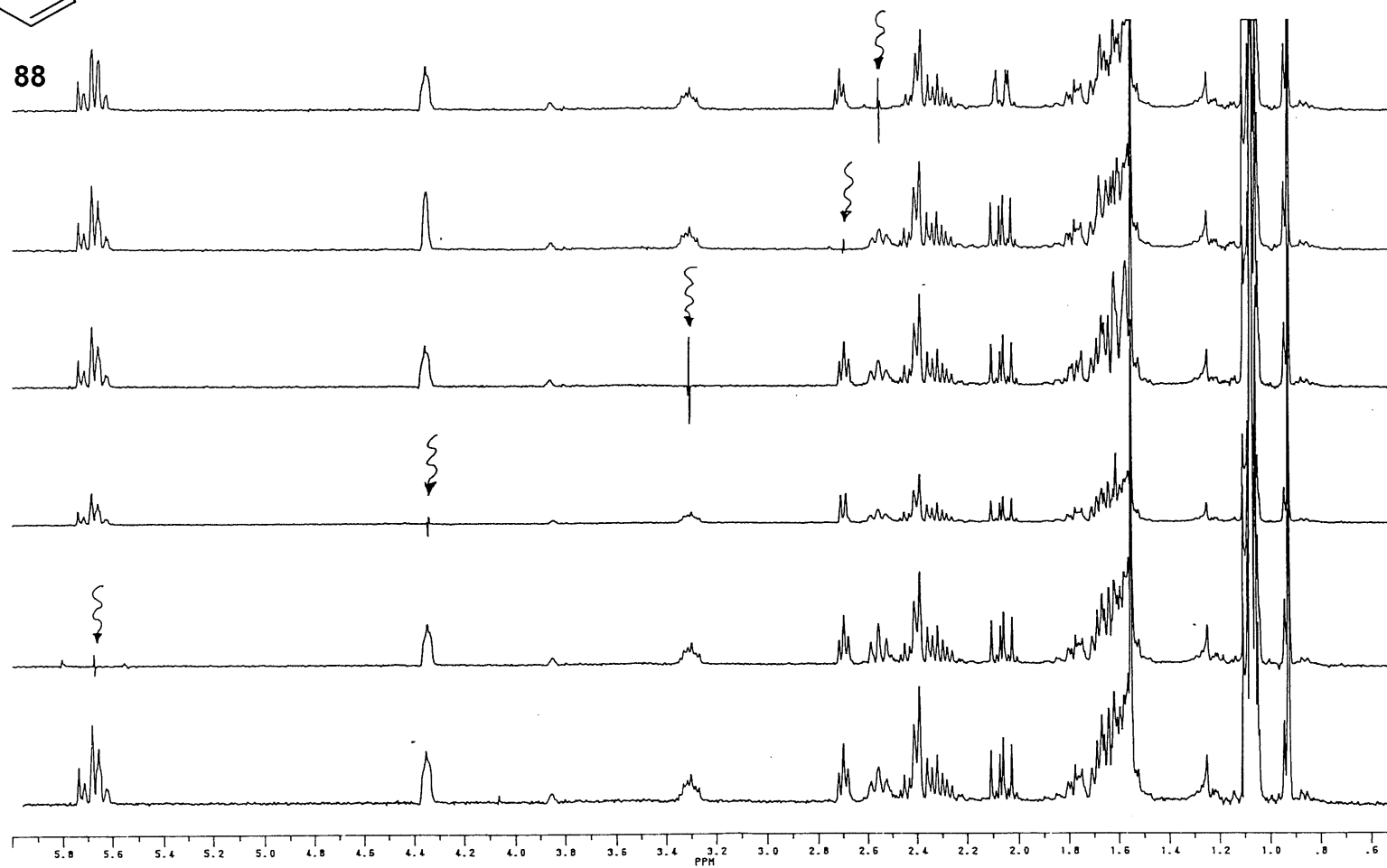
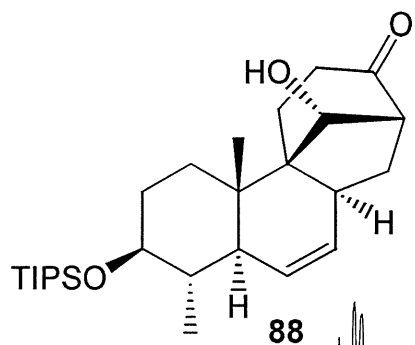


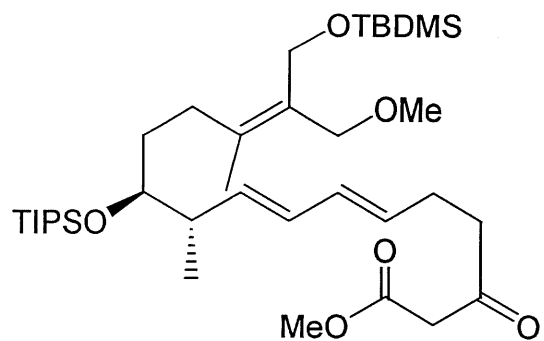


77

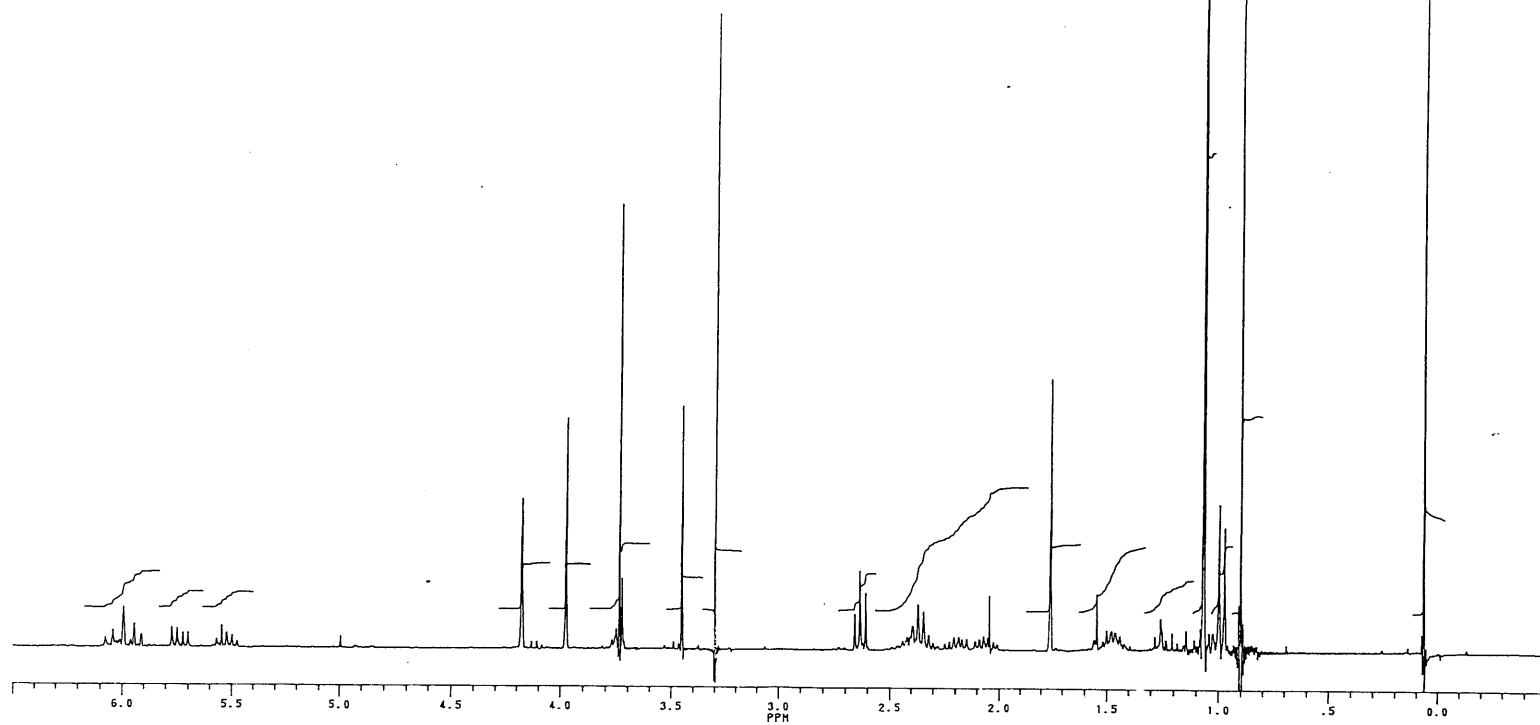


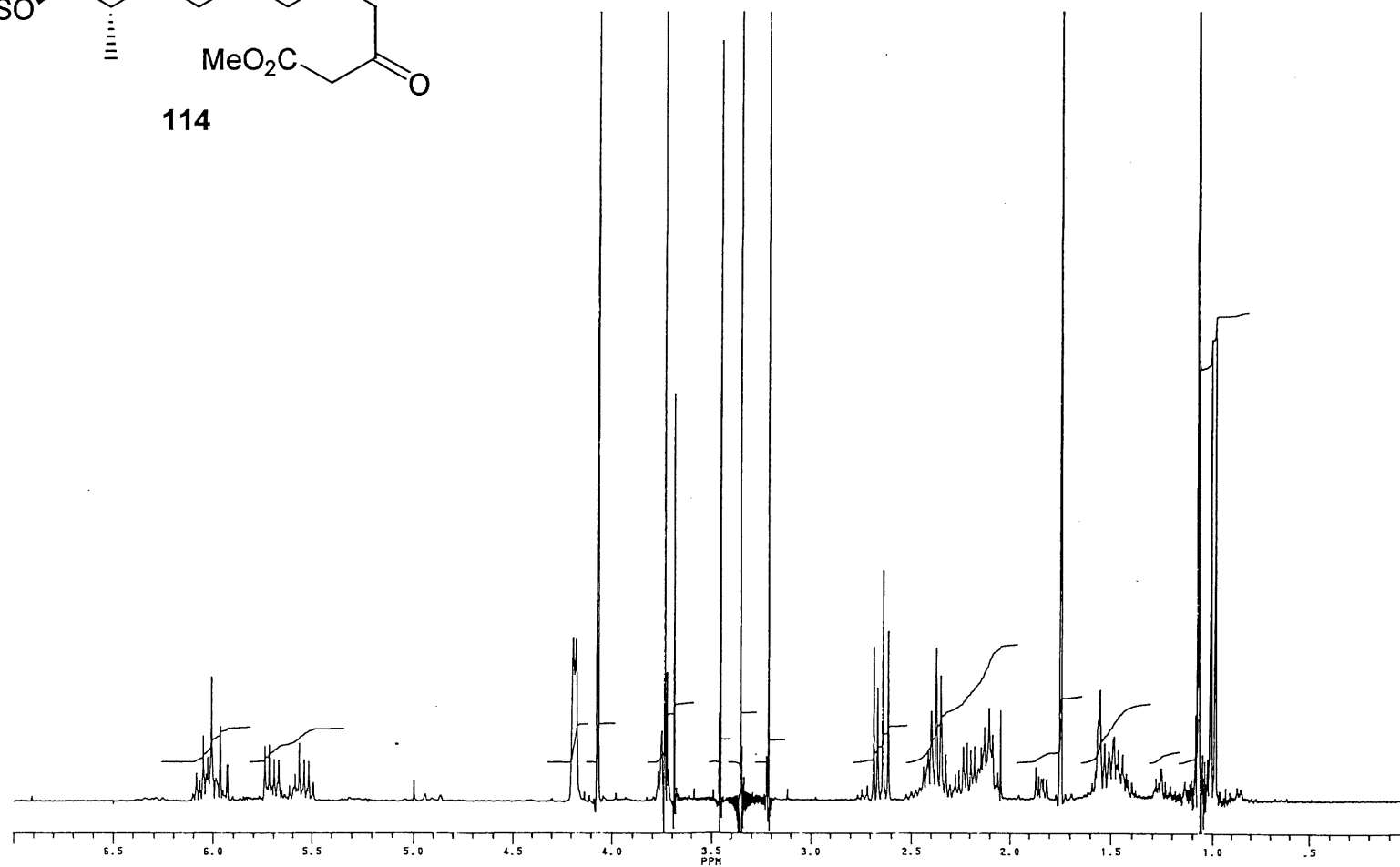


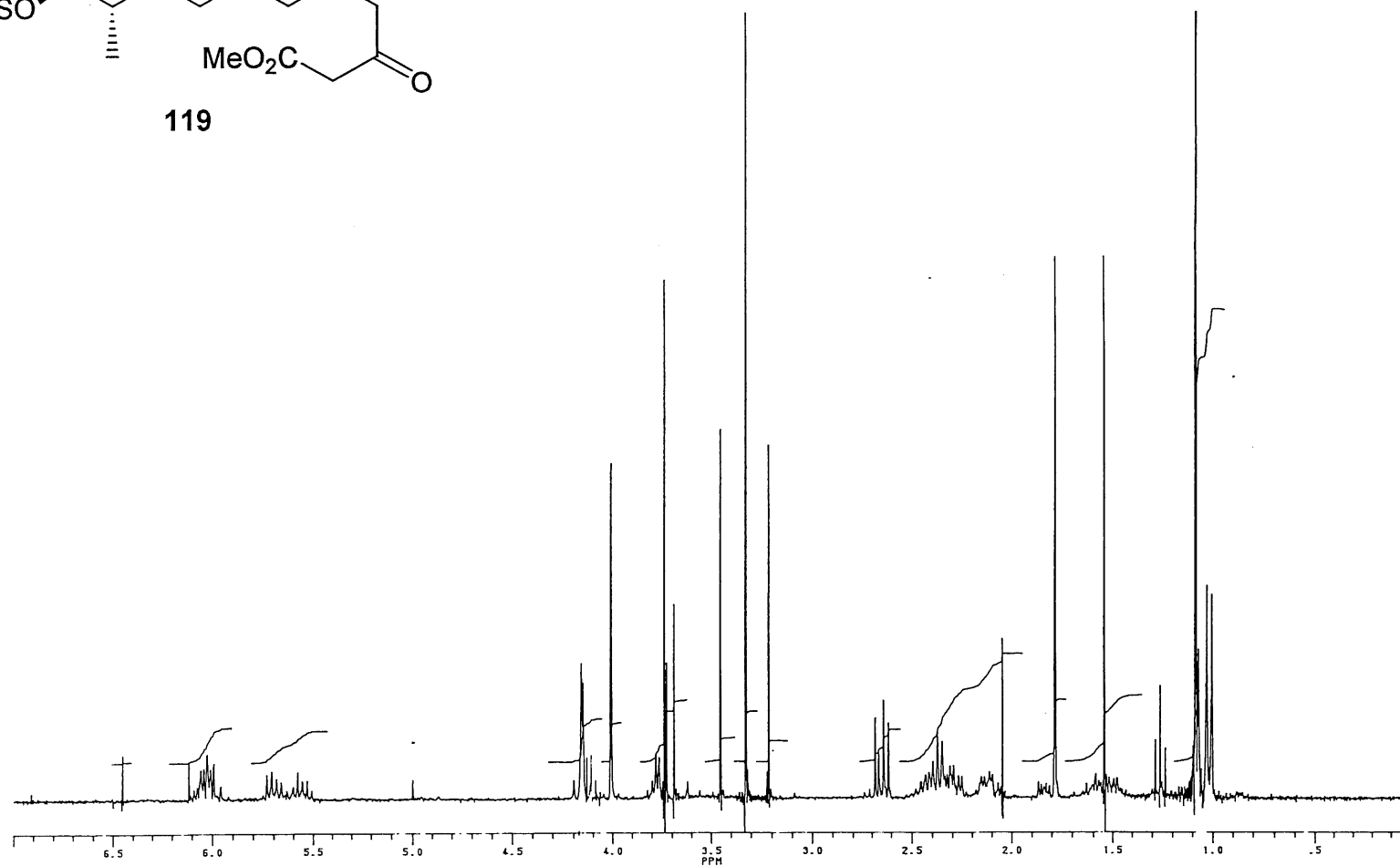


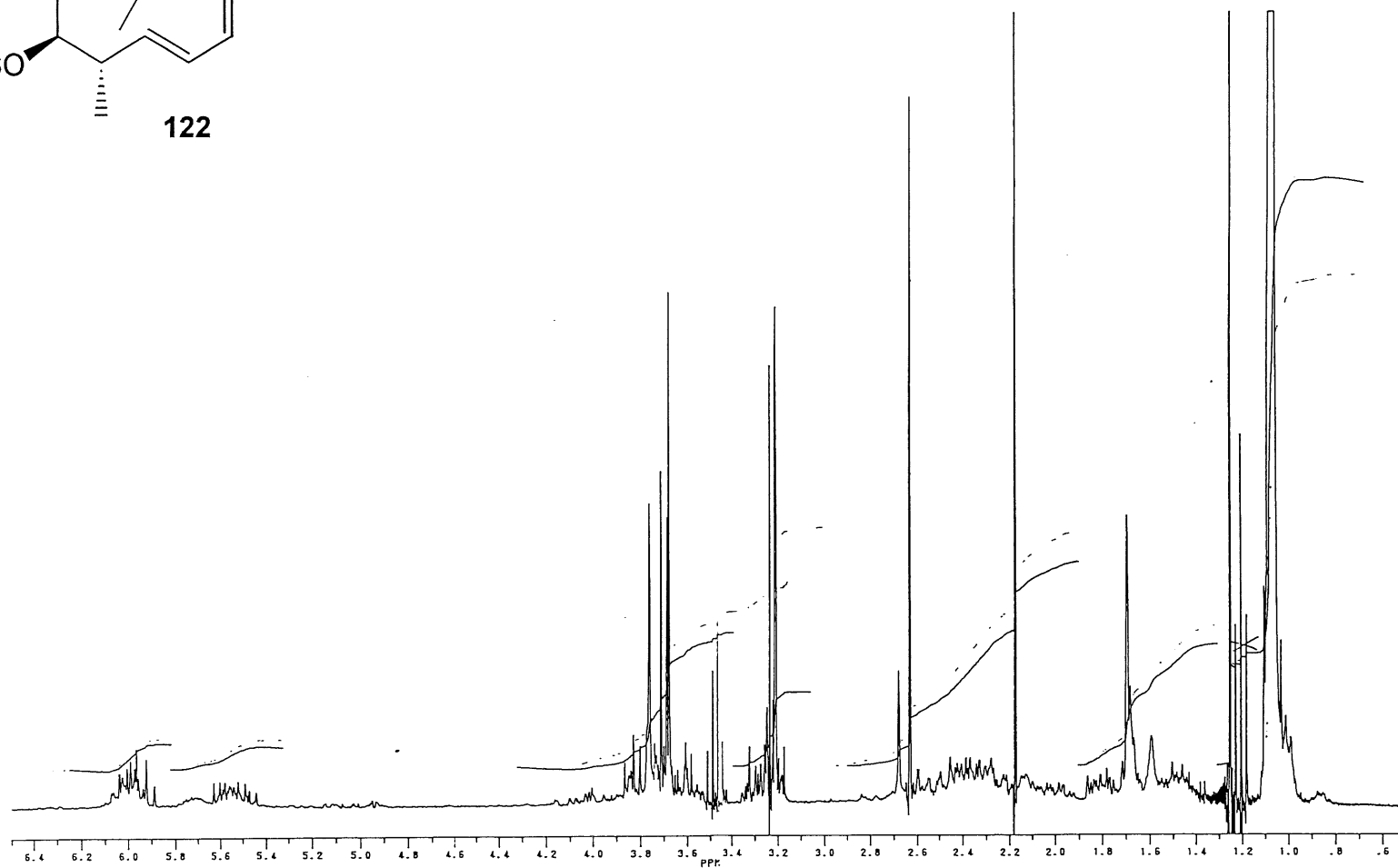
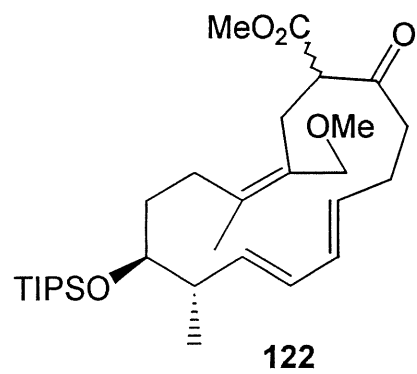


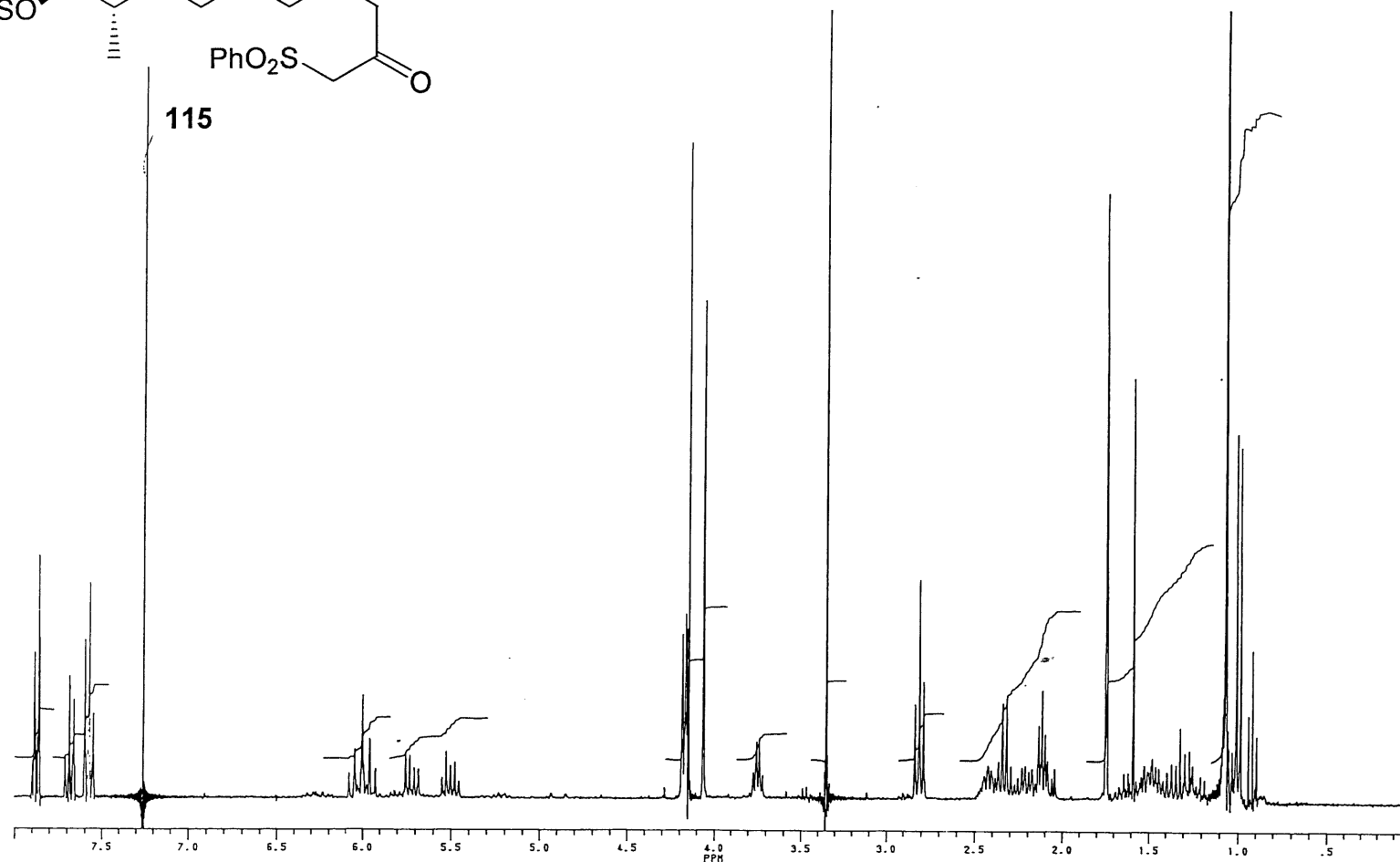
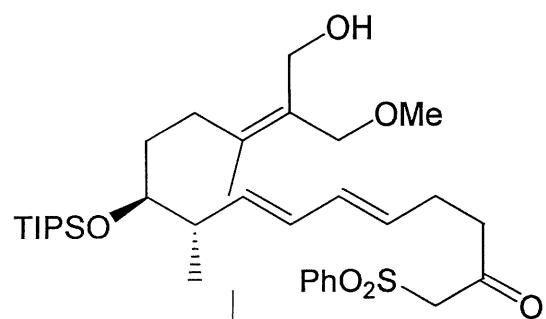
117



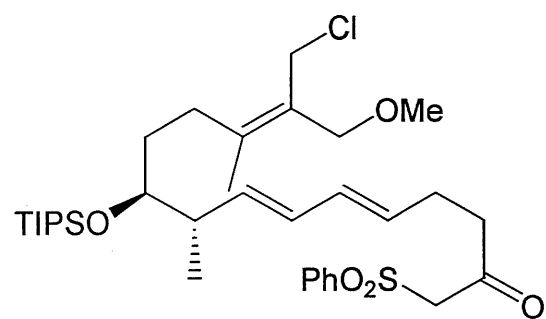




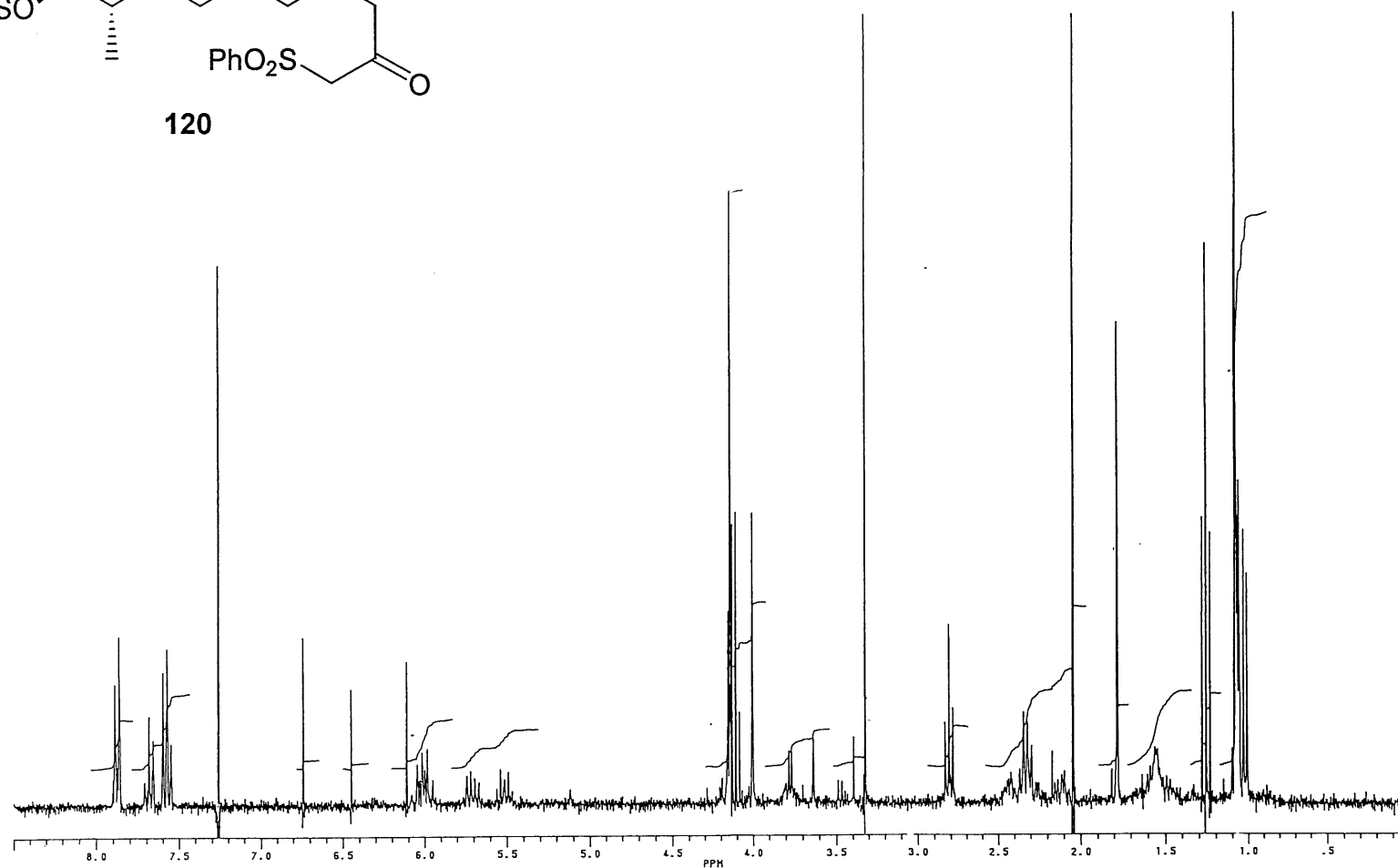


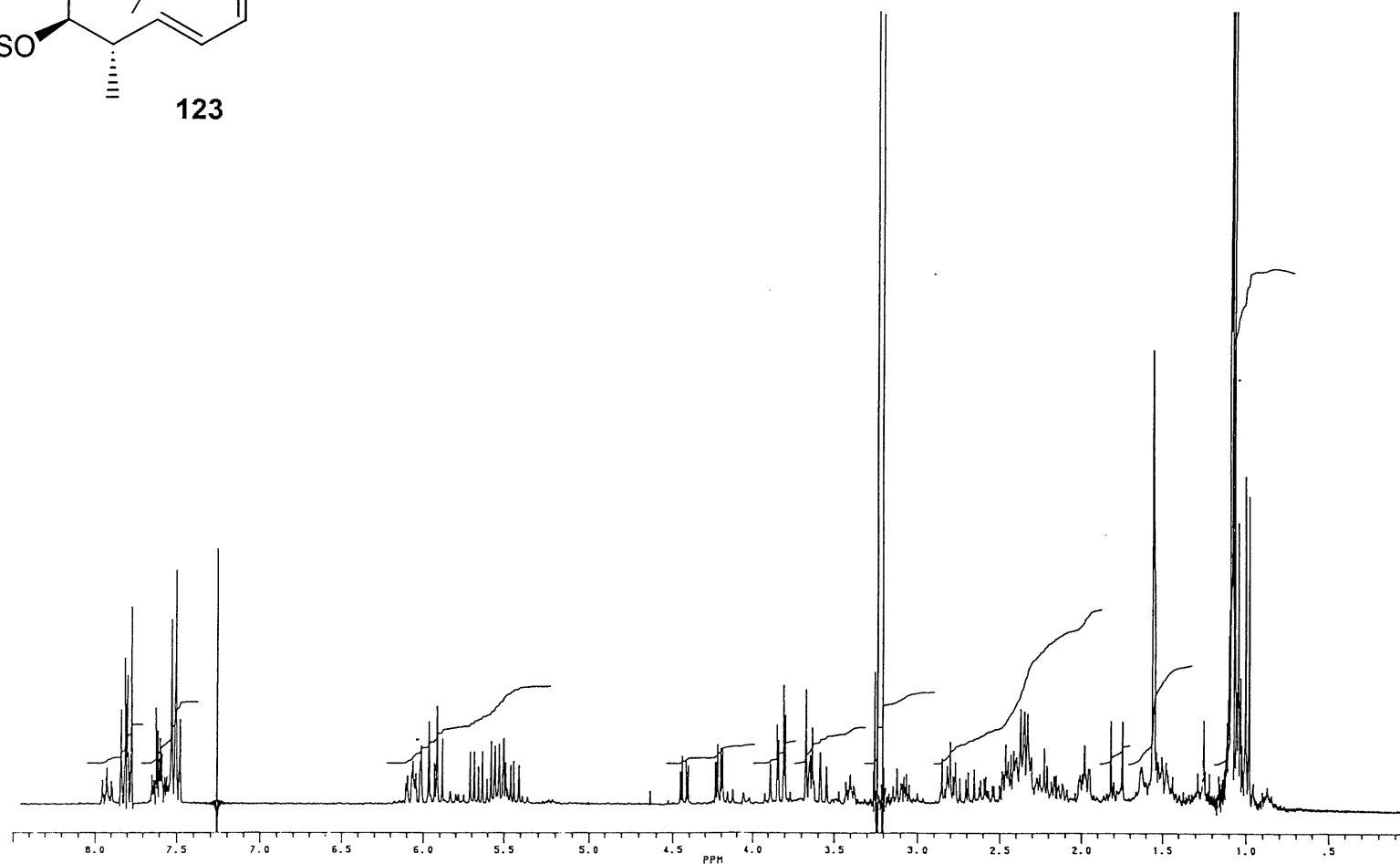
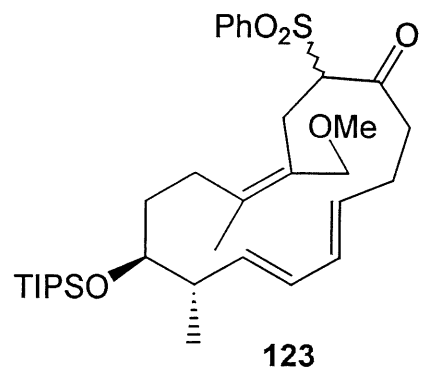


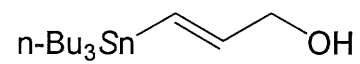
115



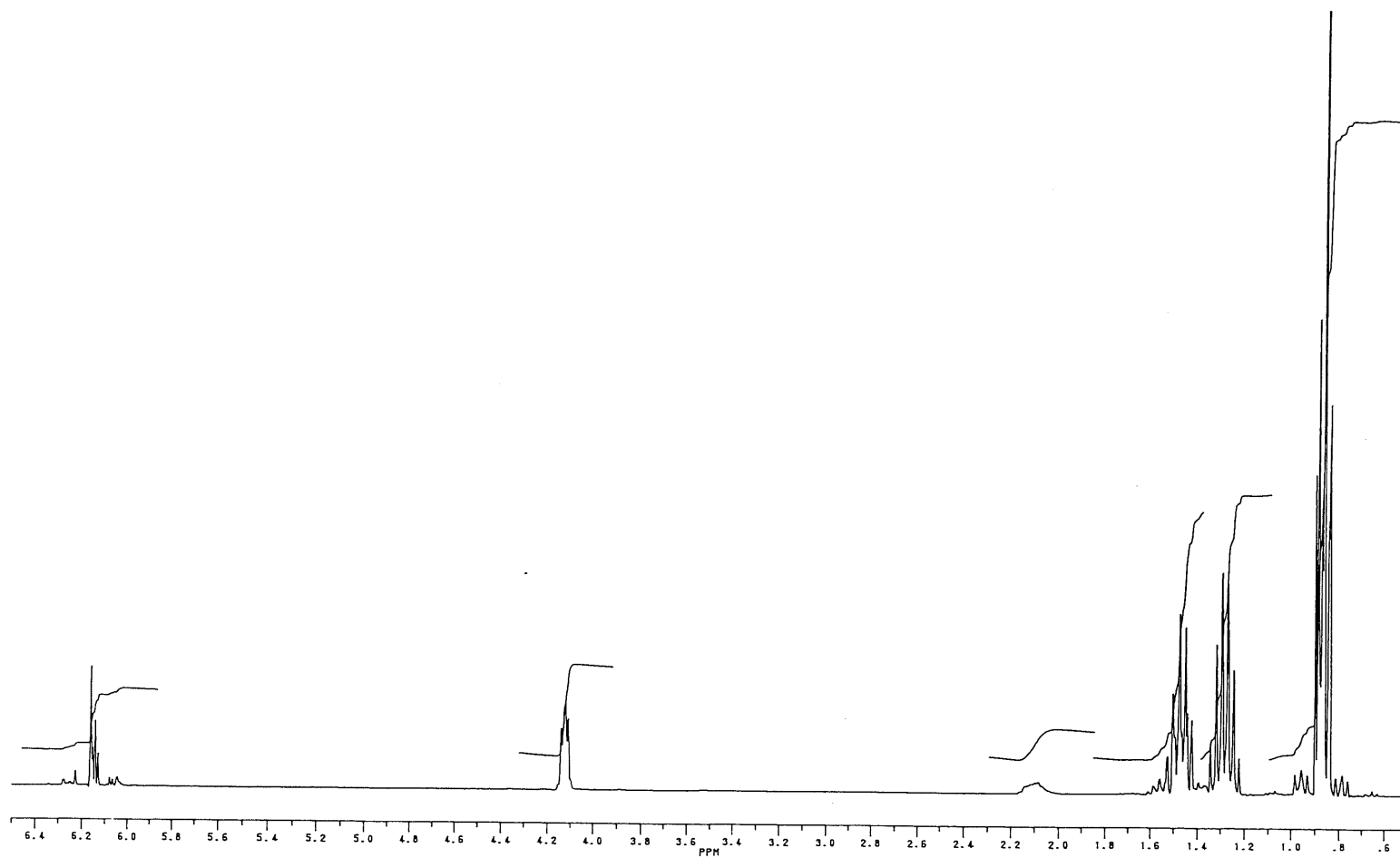
120

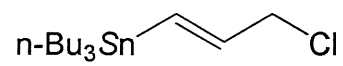




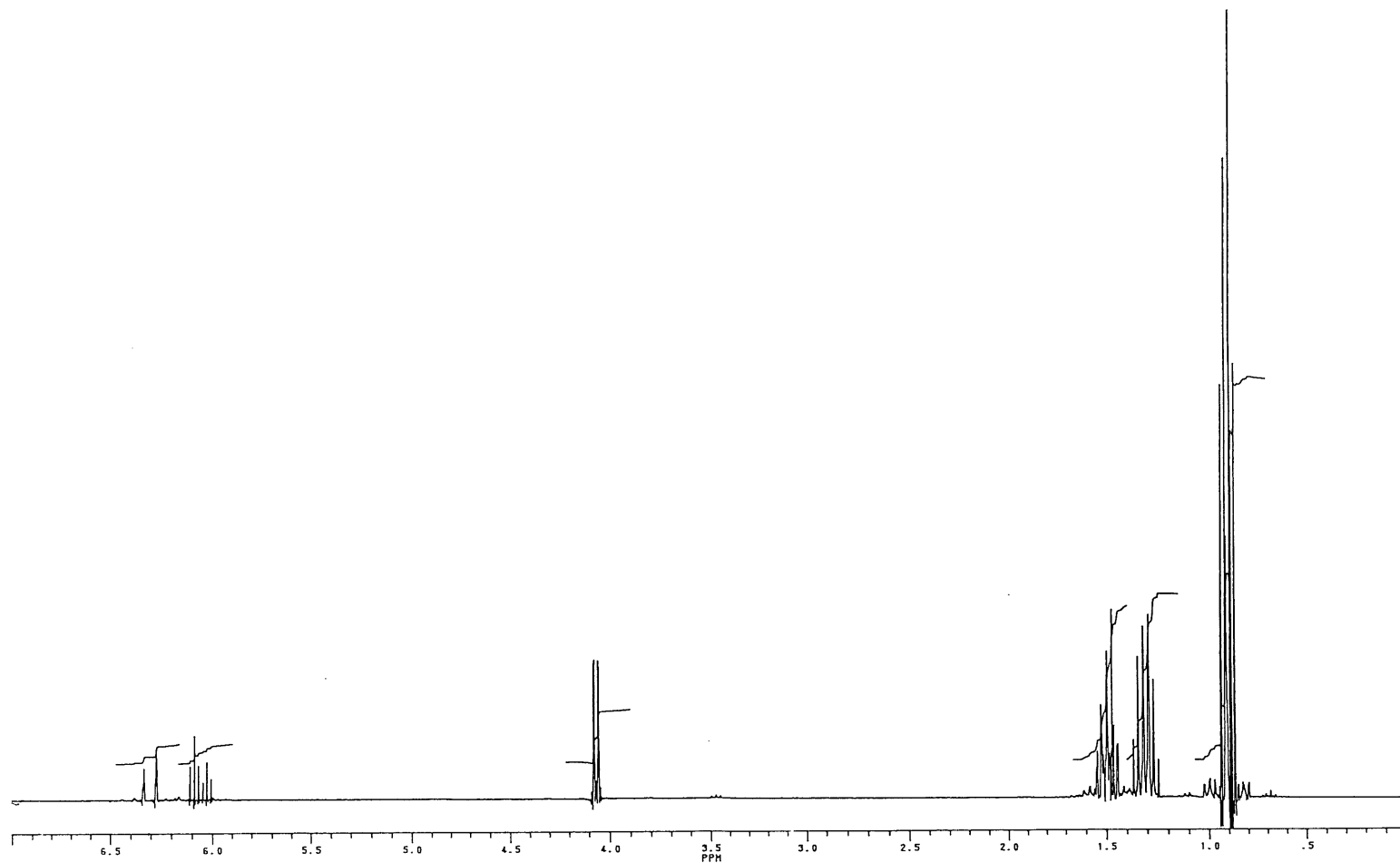


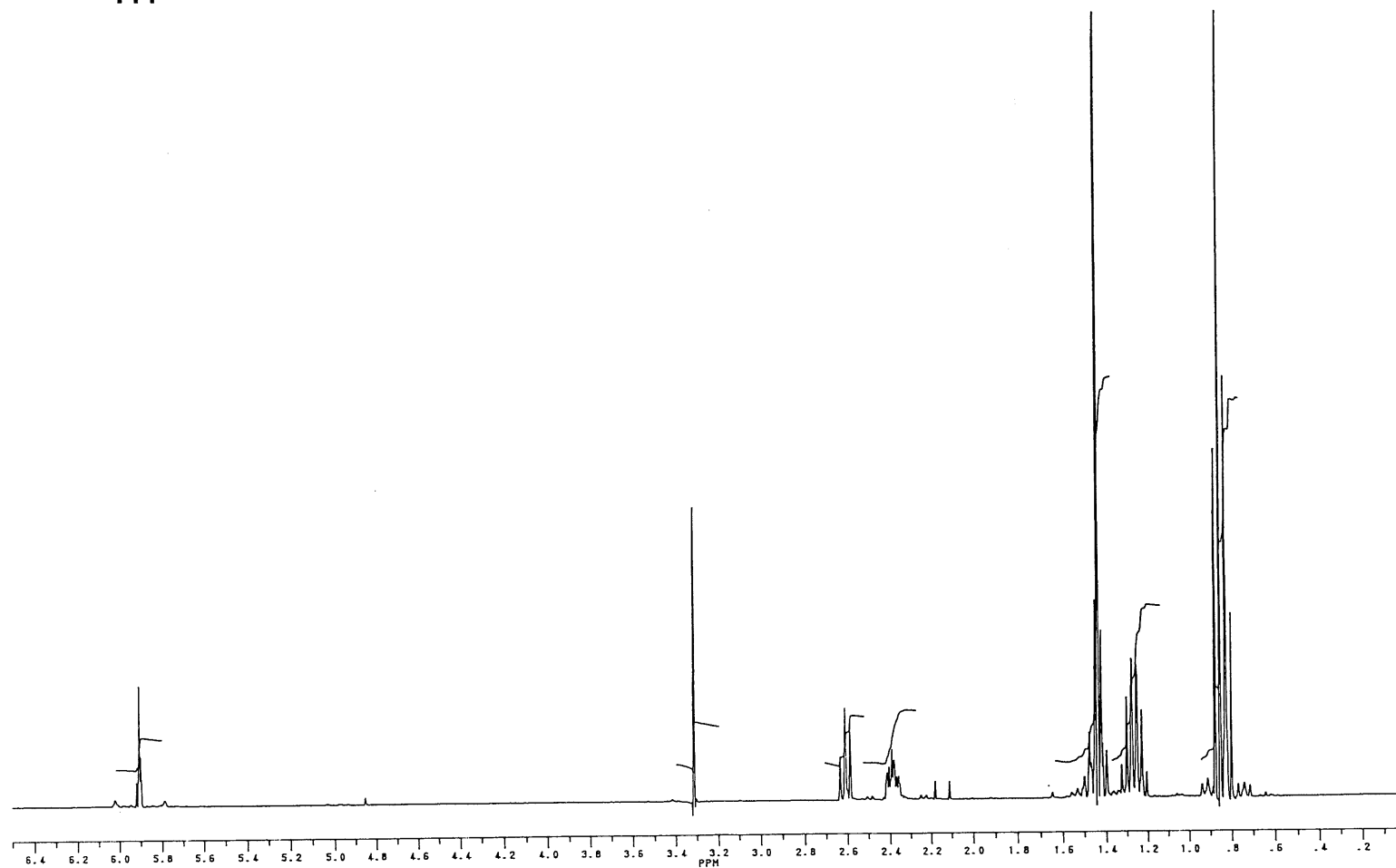
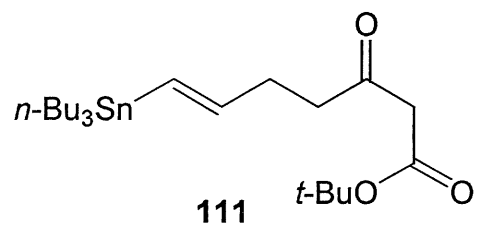
129

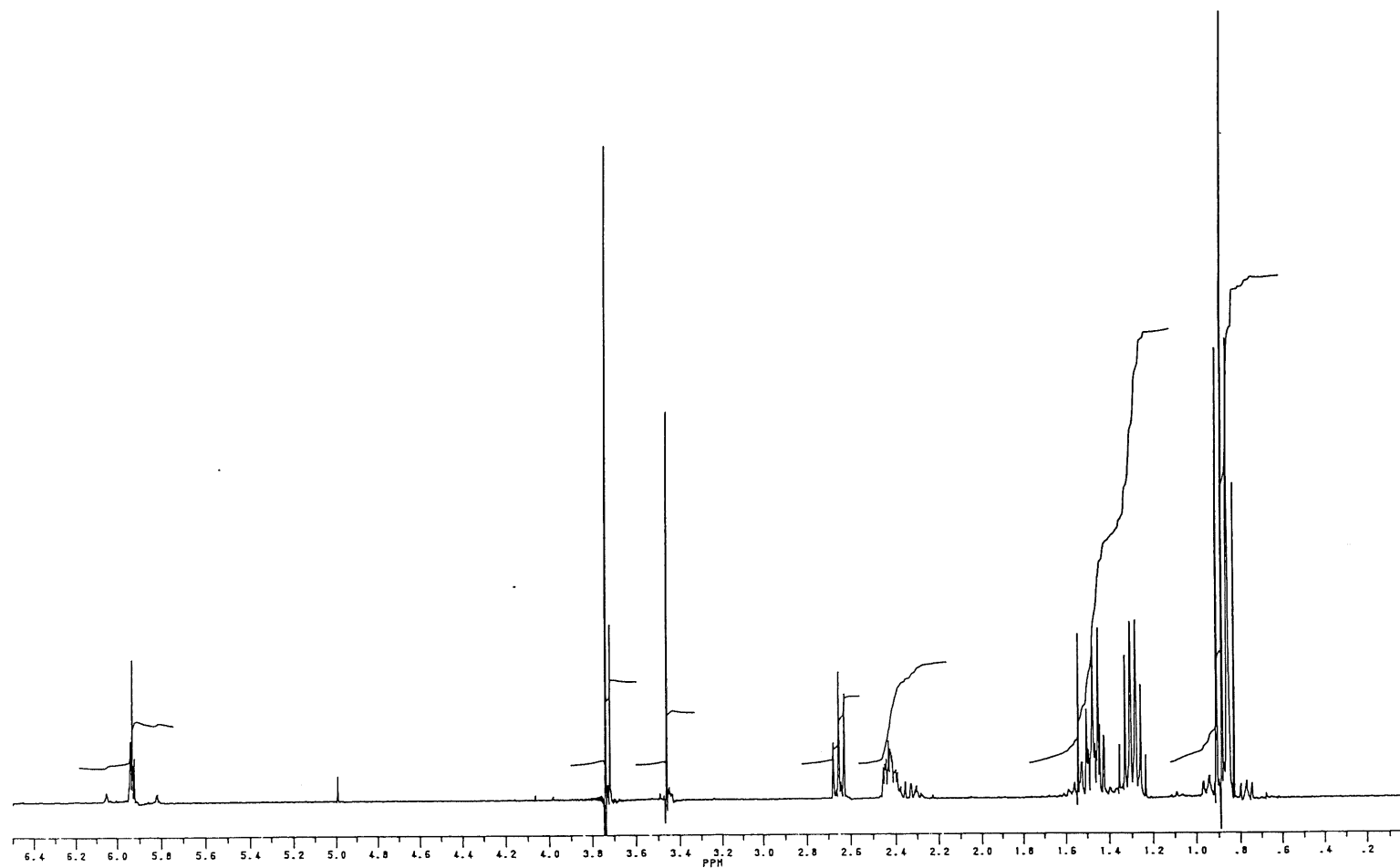
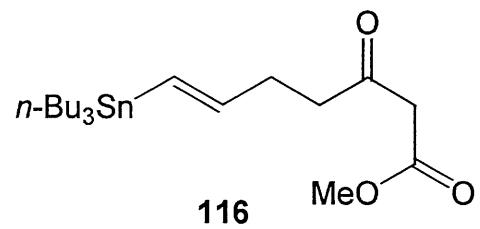


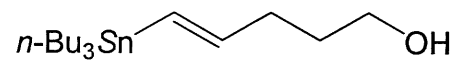


130

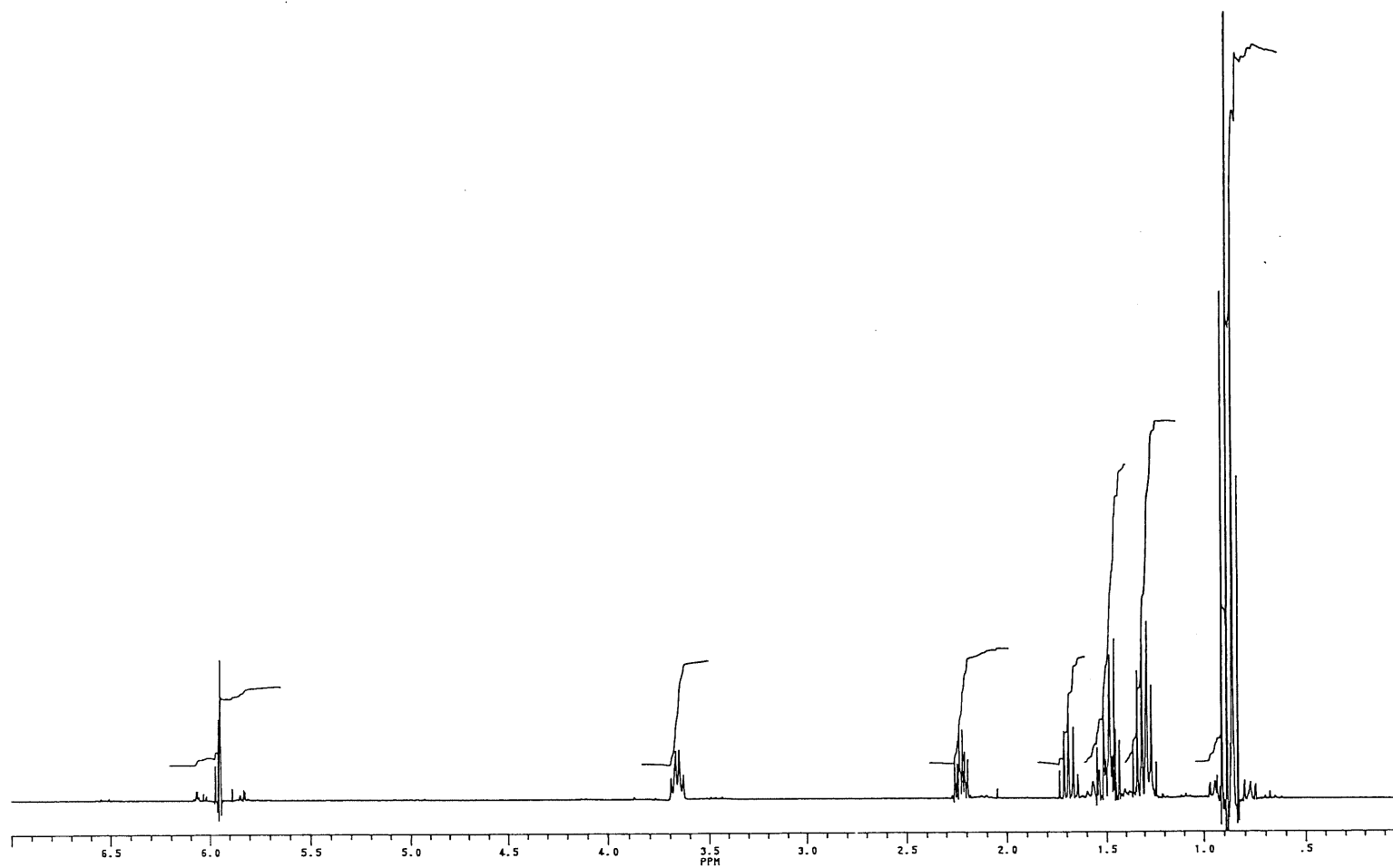


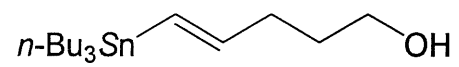




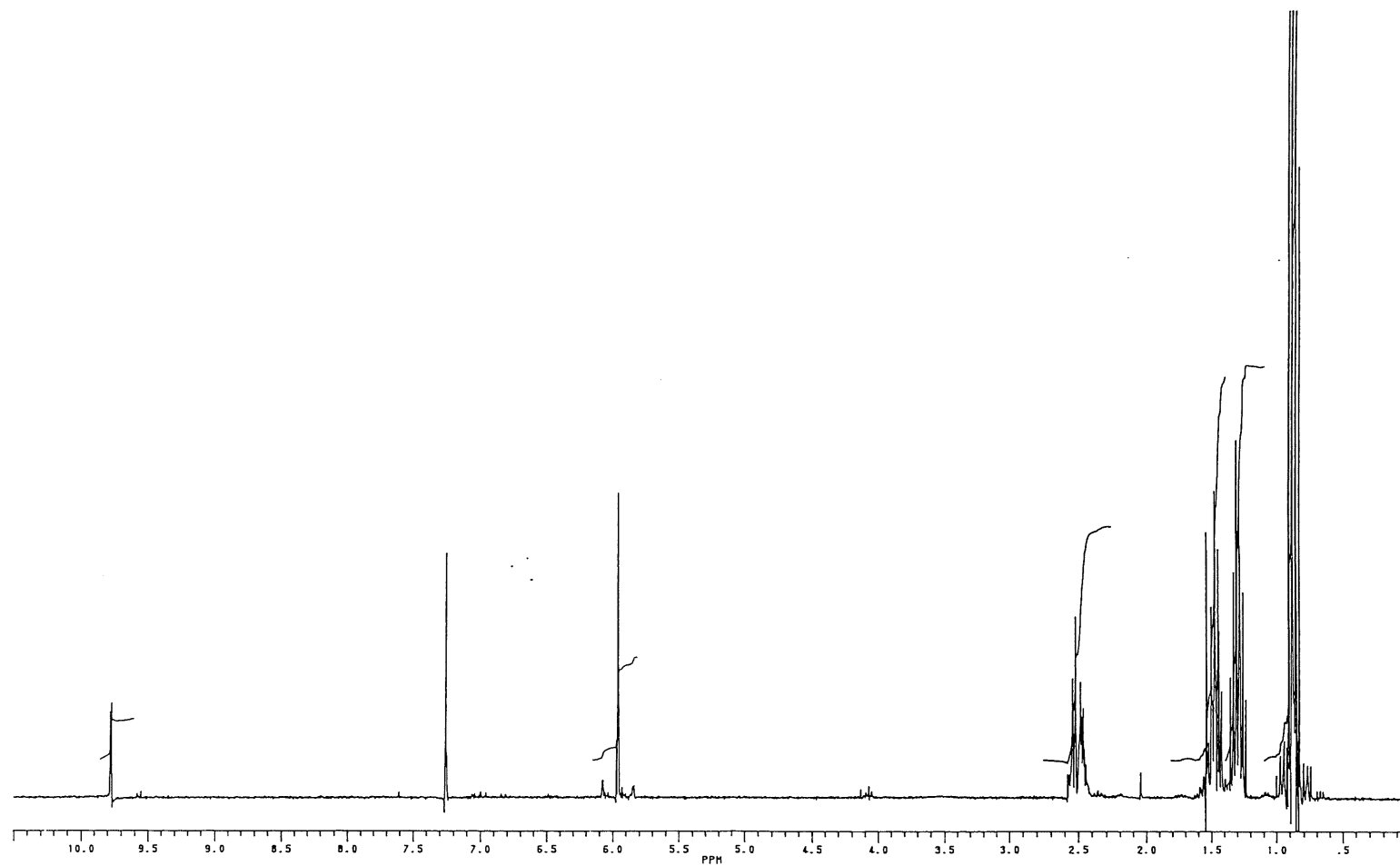


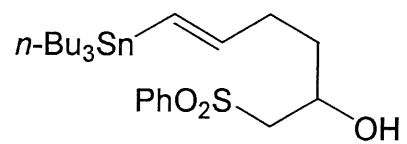
131



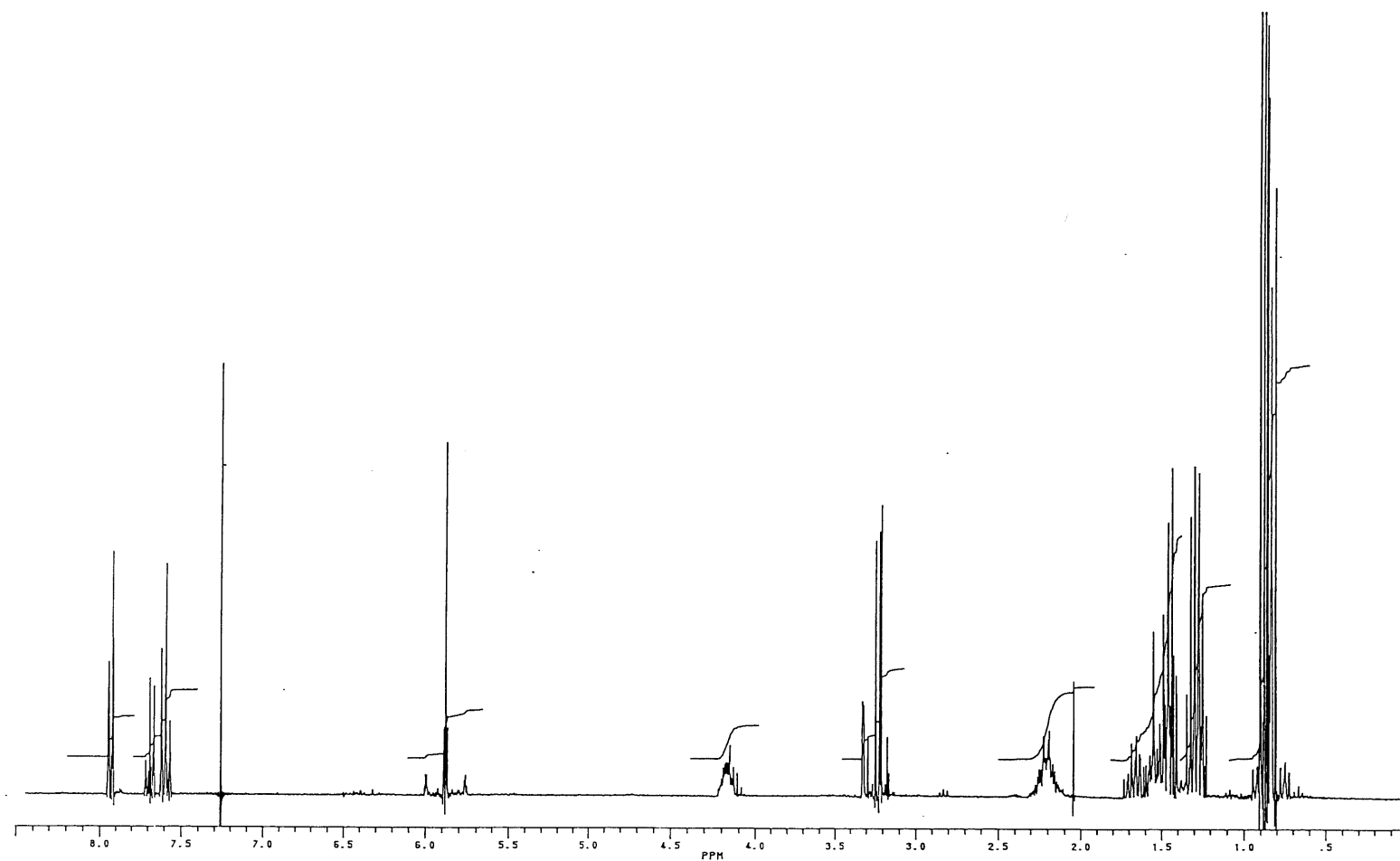


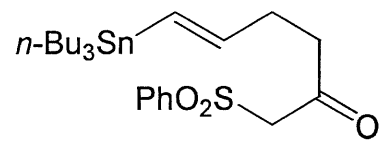
132



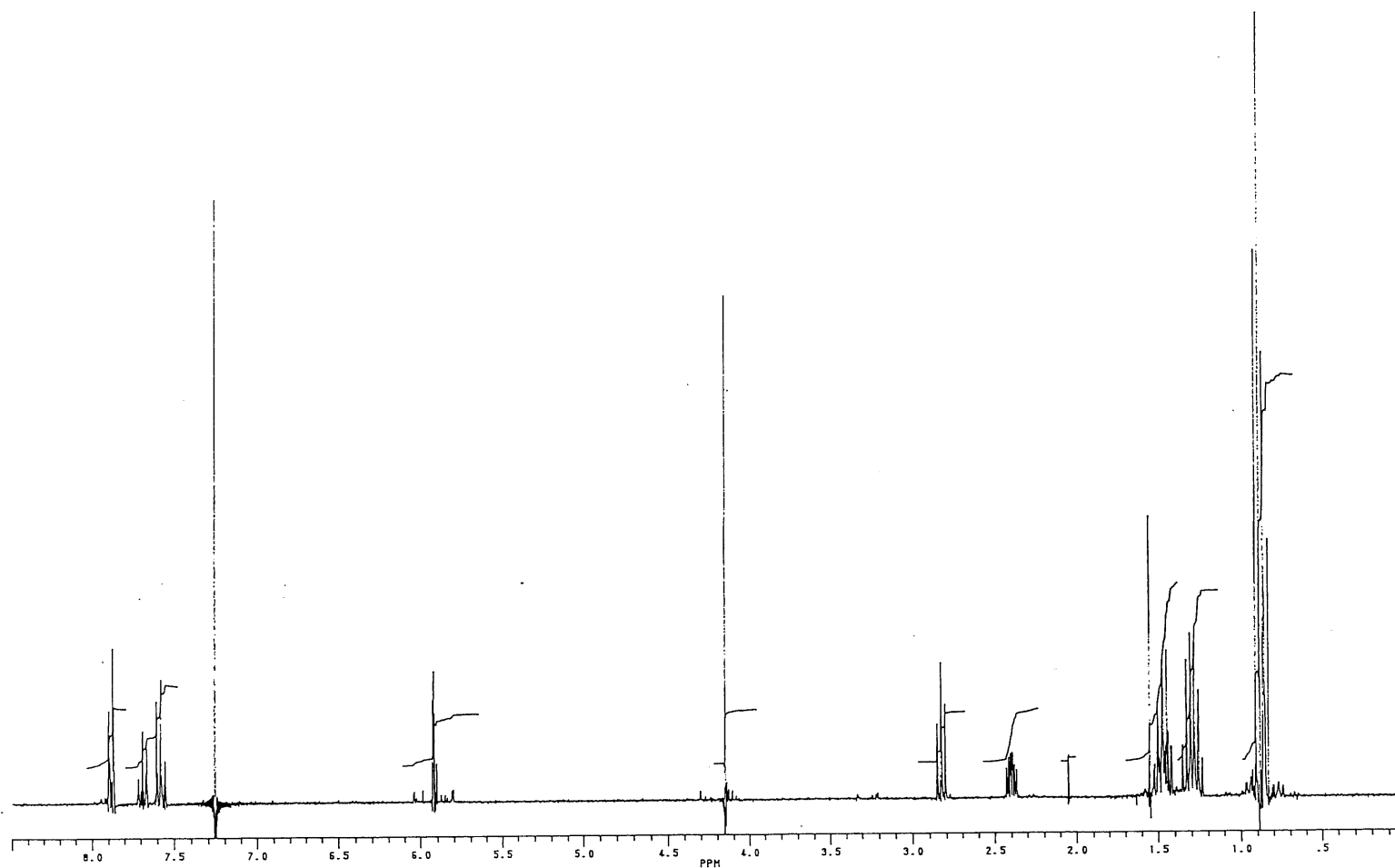


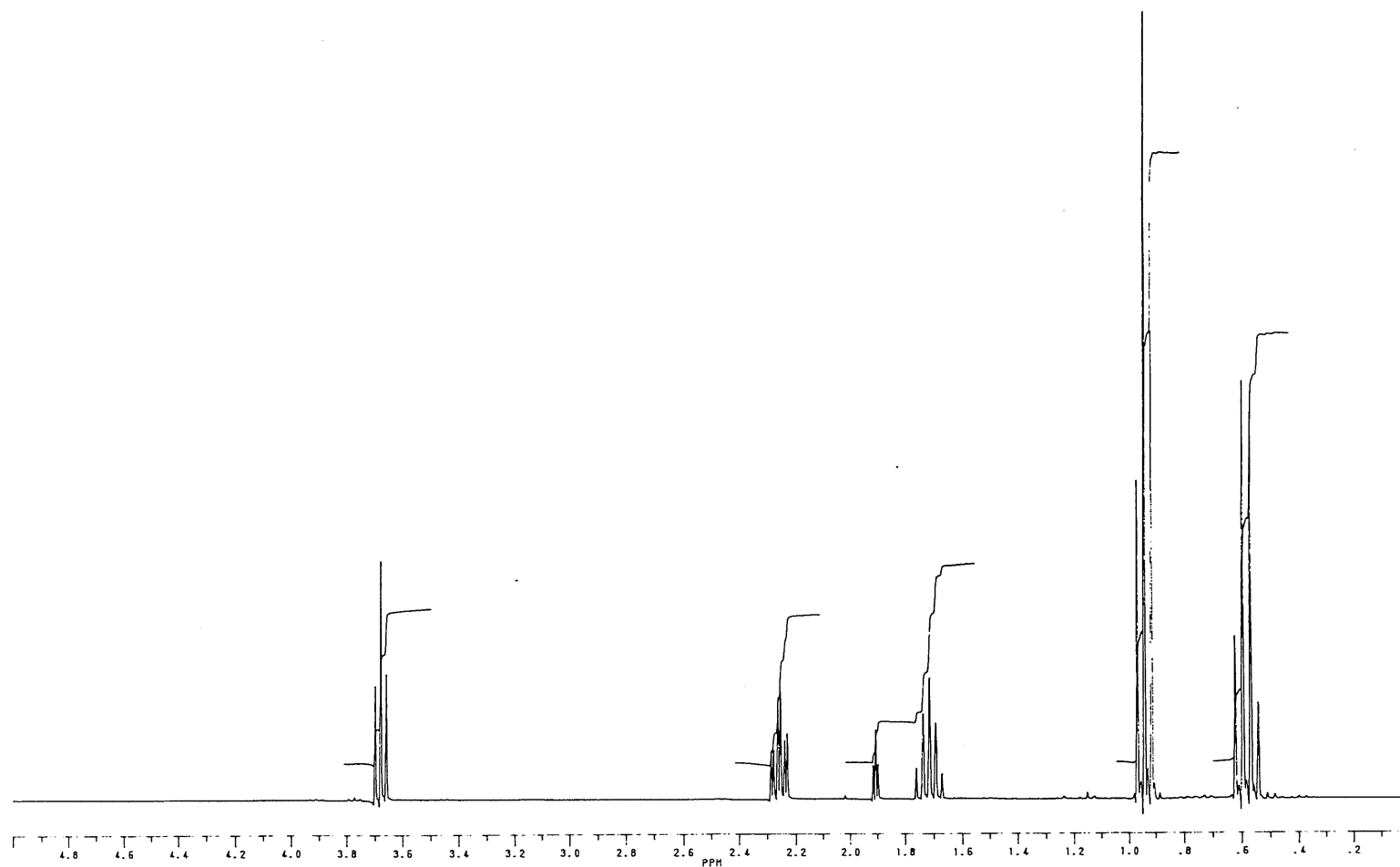
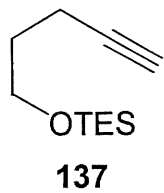
133

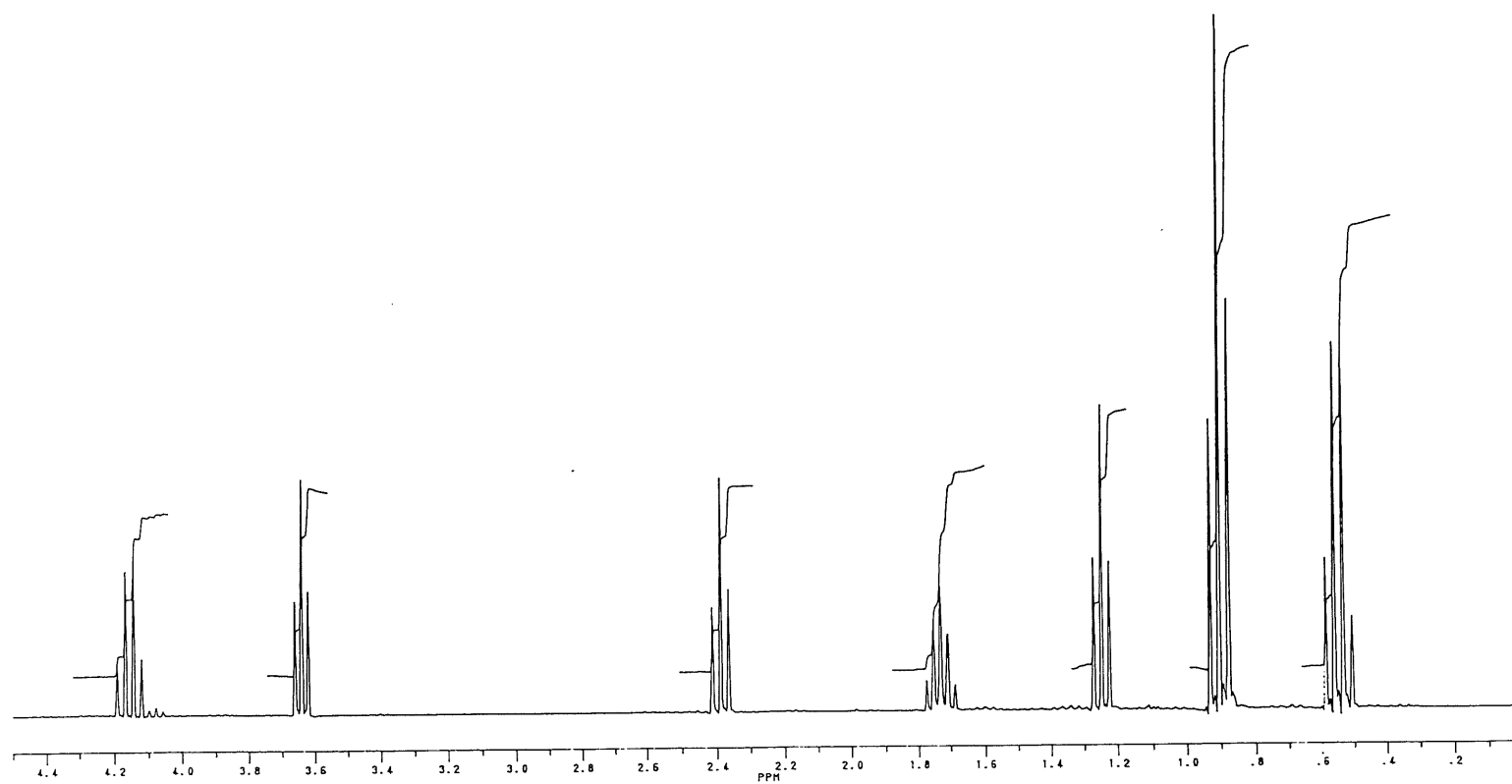
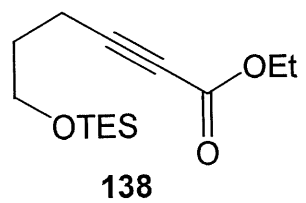


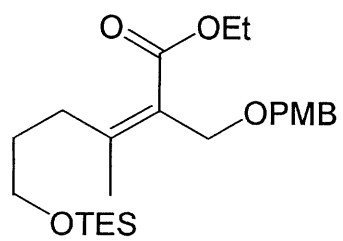


112

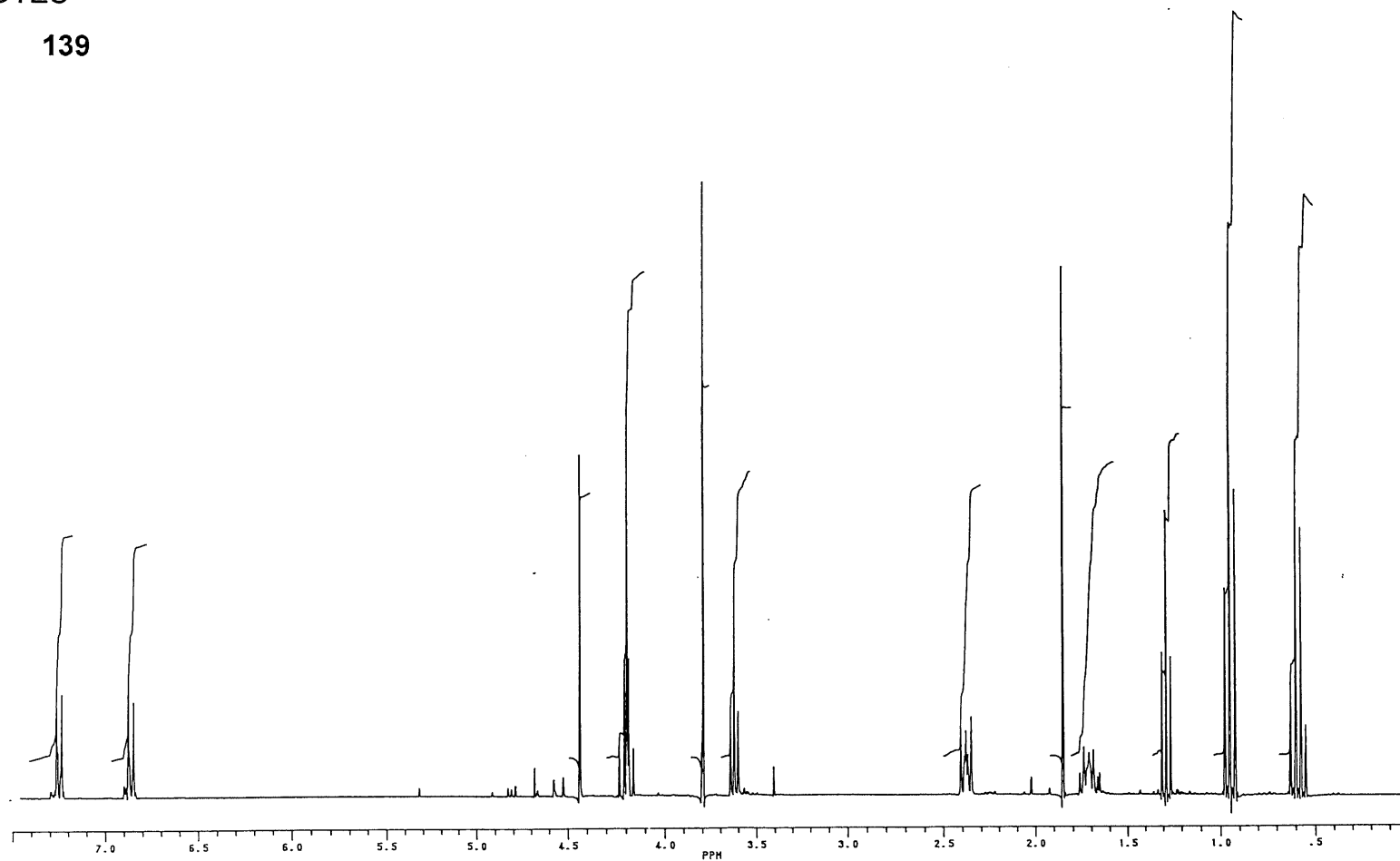


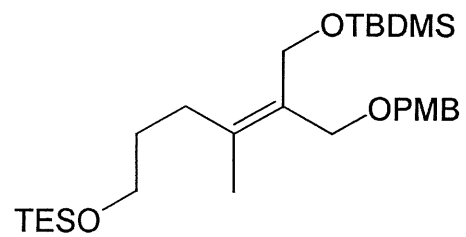




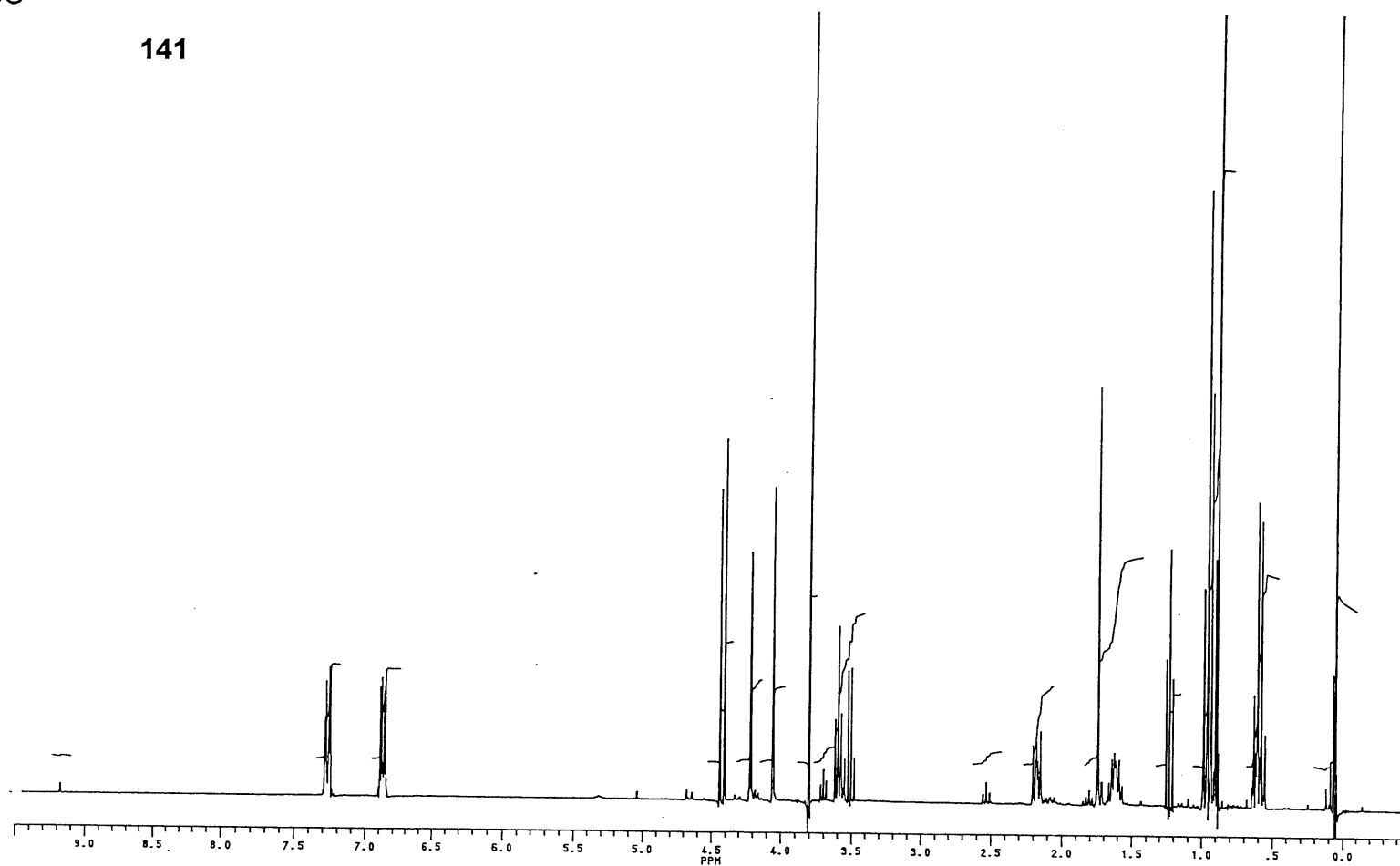


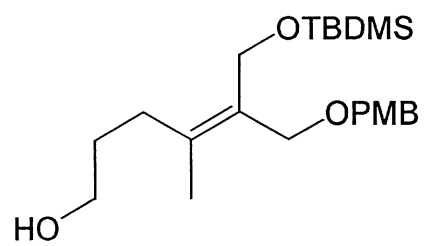
139



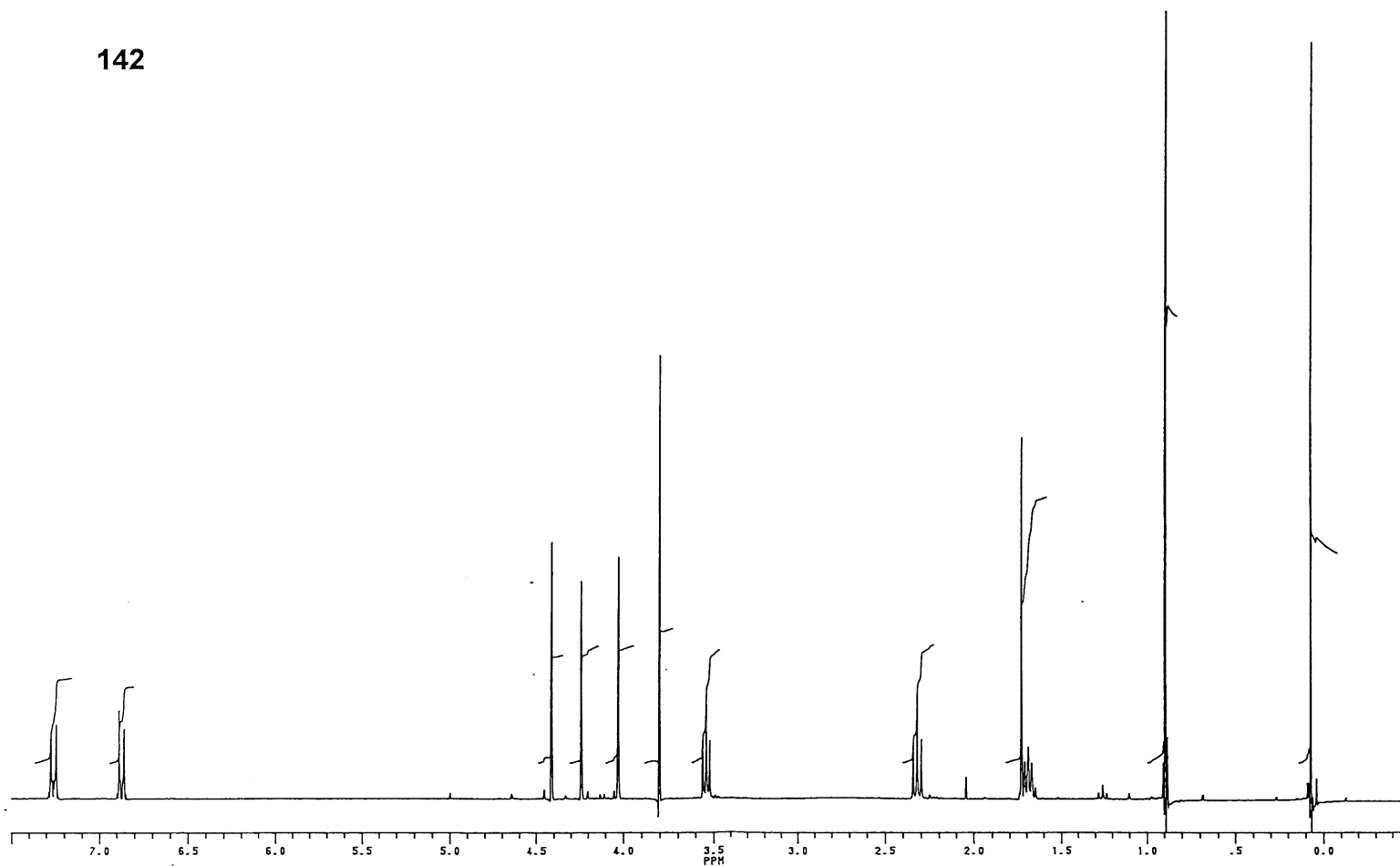


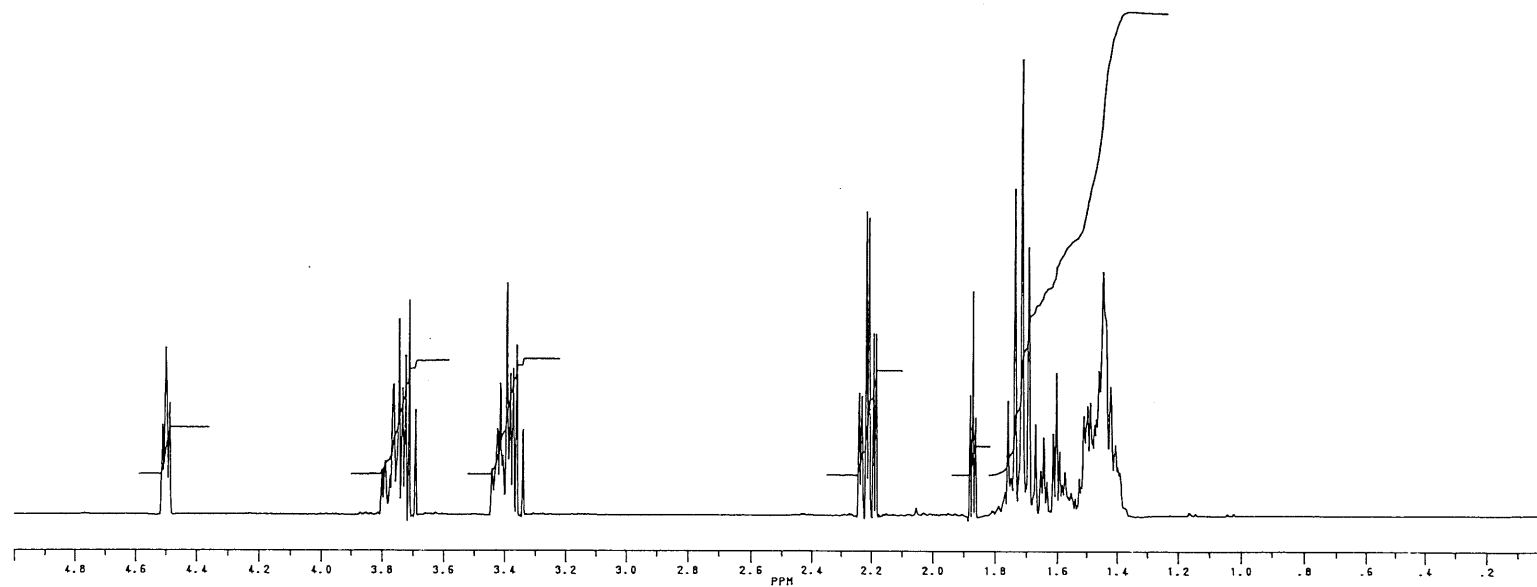
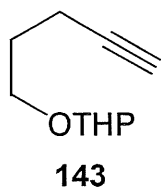
141

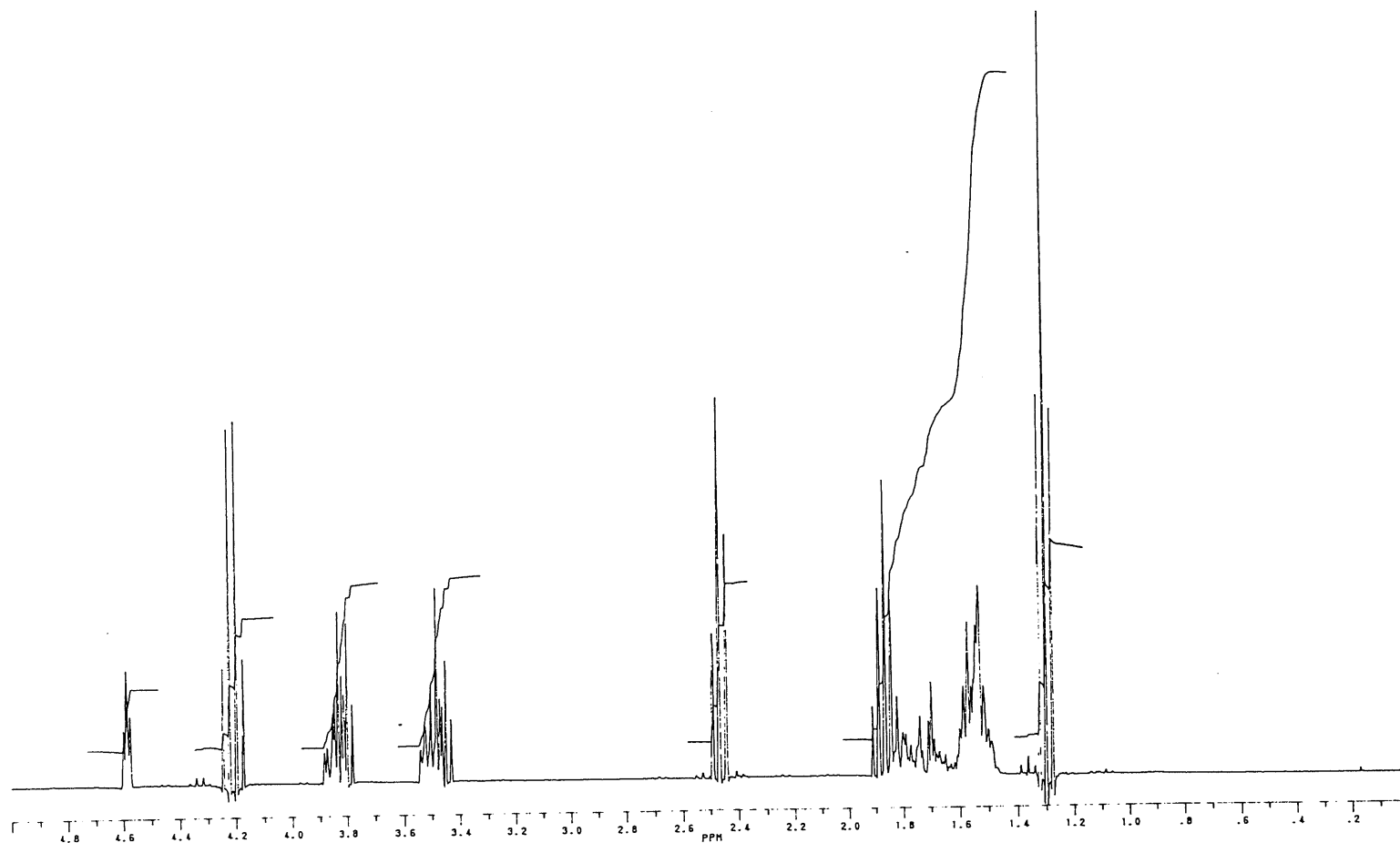
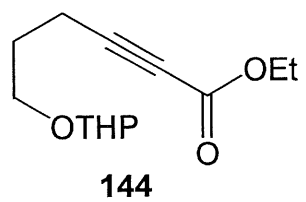


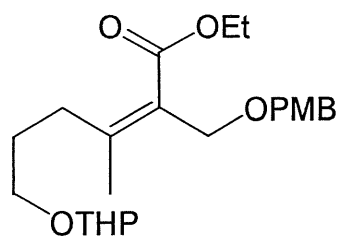


142

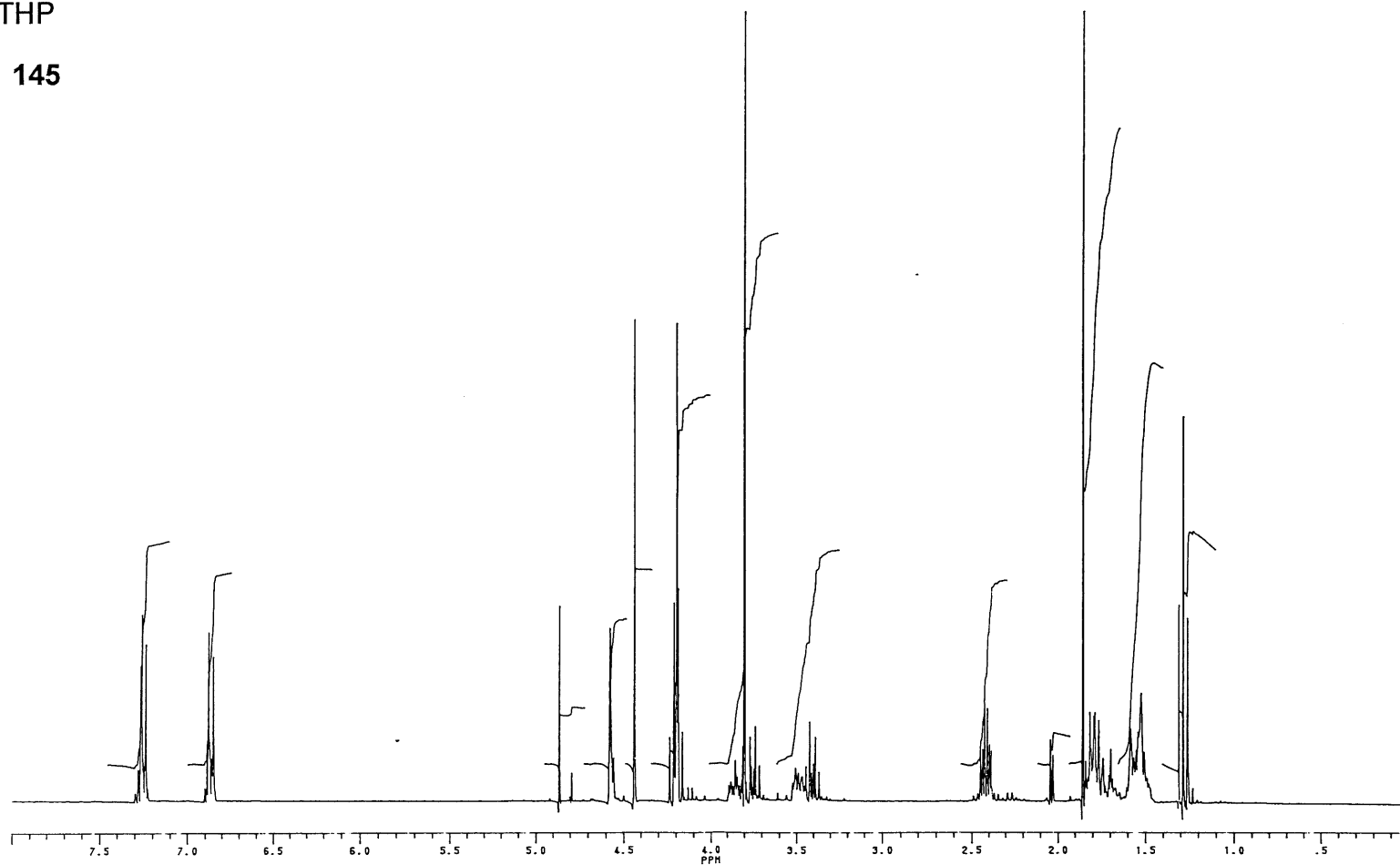


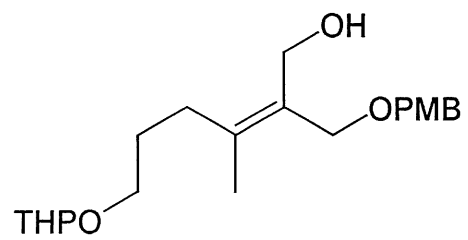




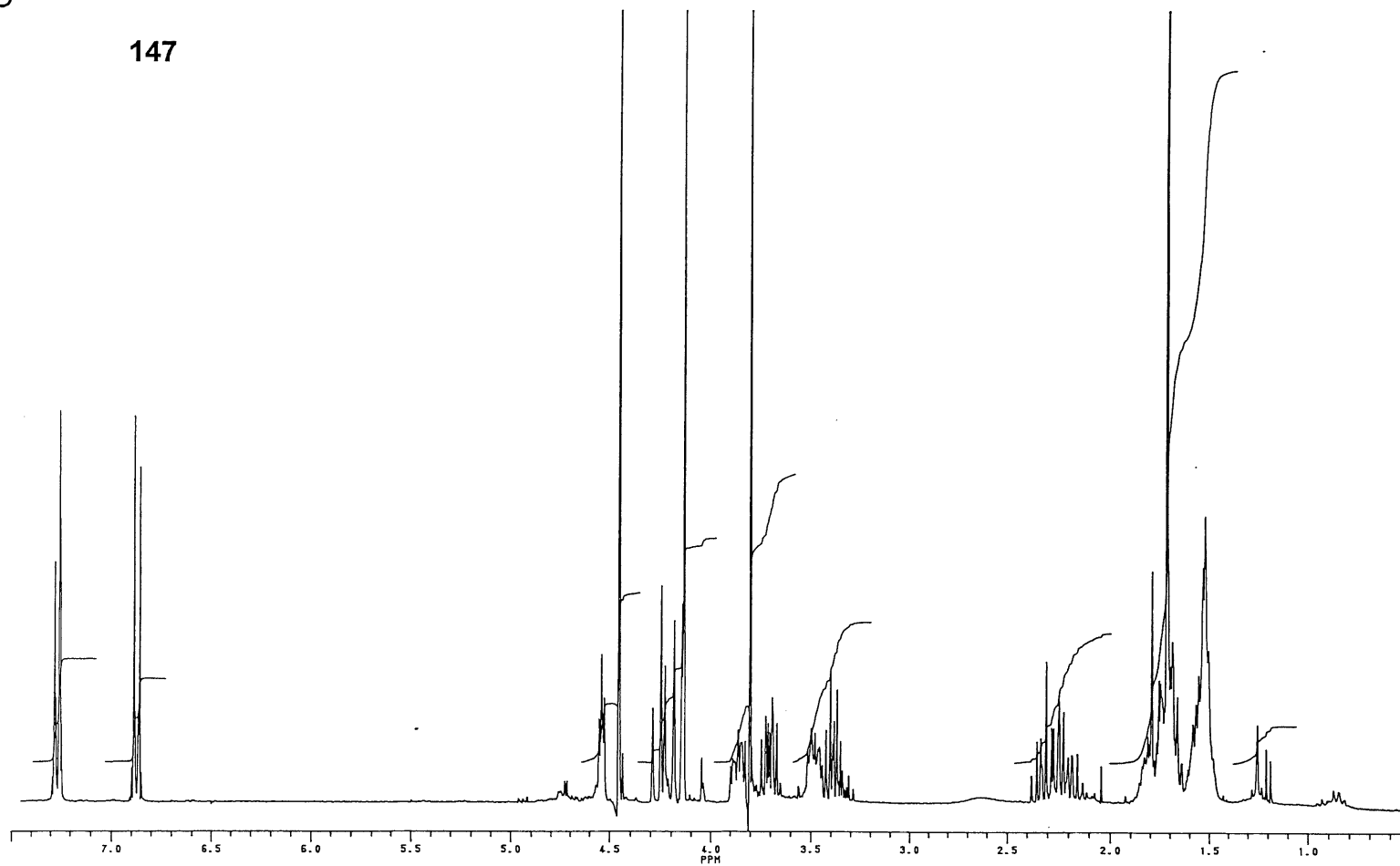


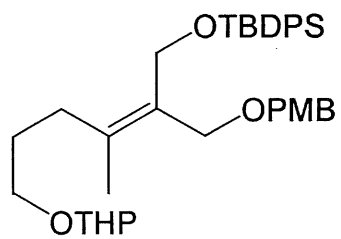
145



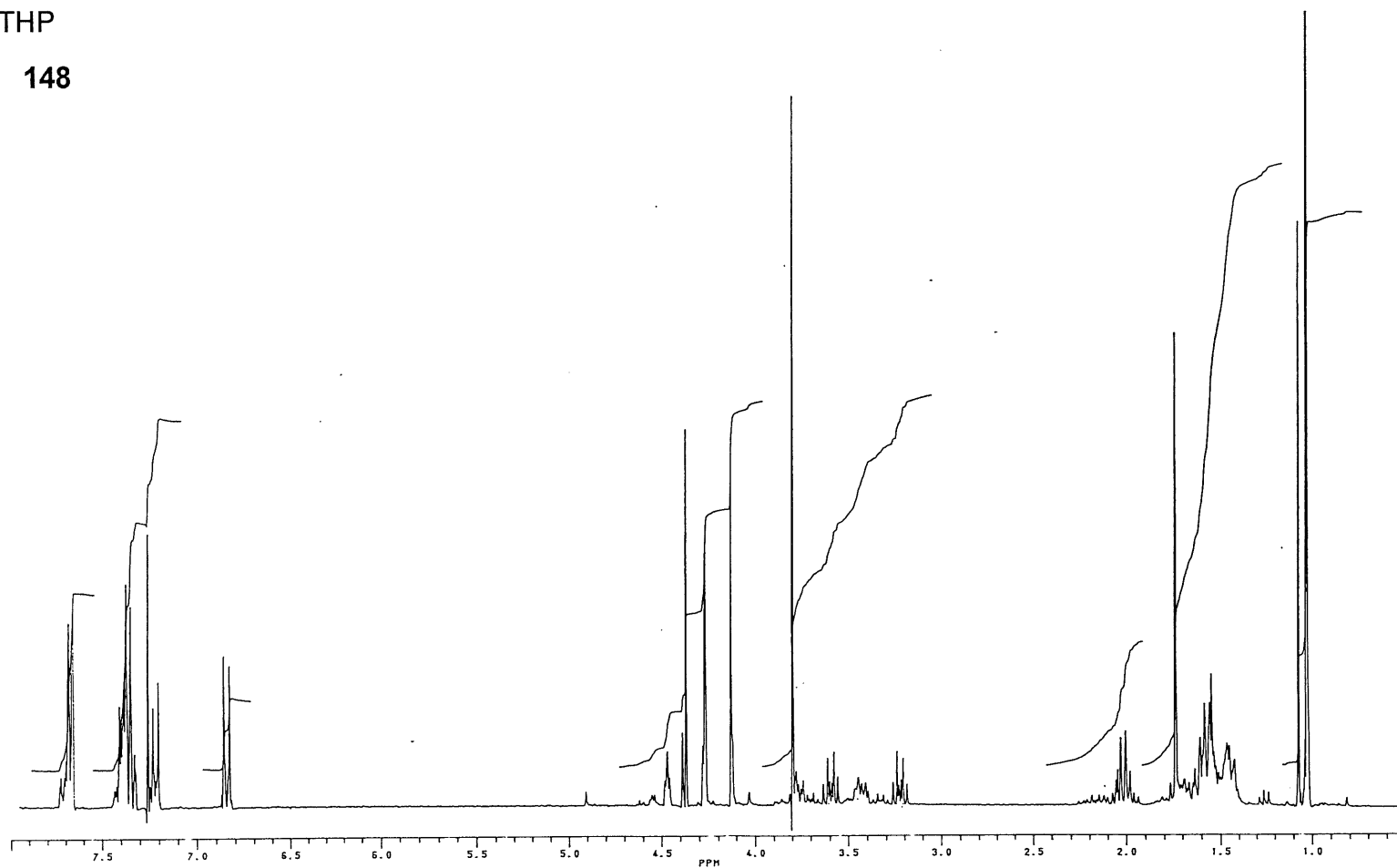


147

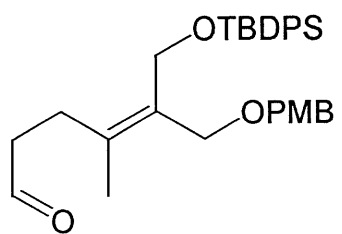




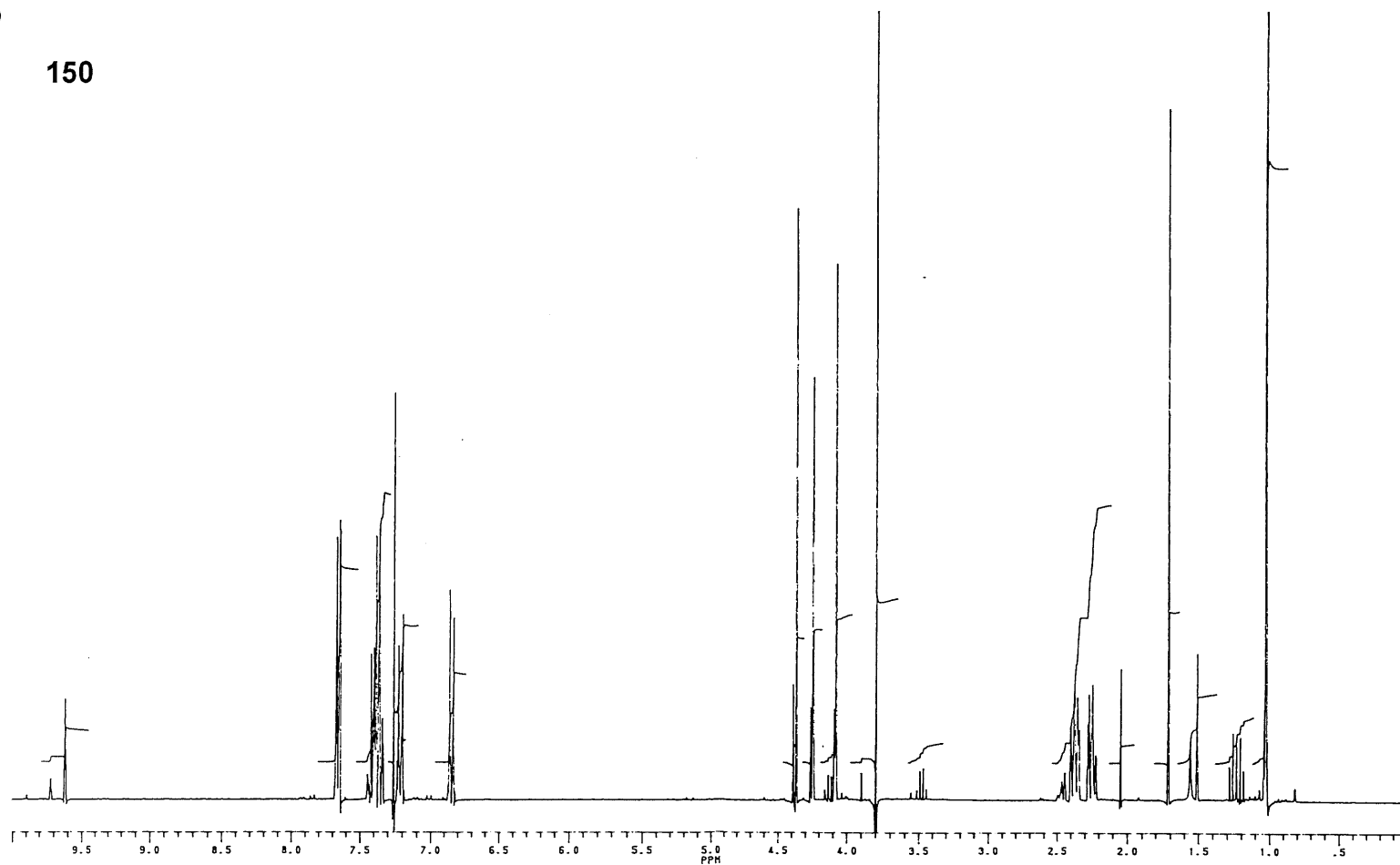
148

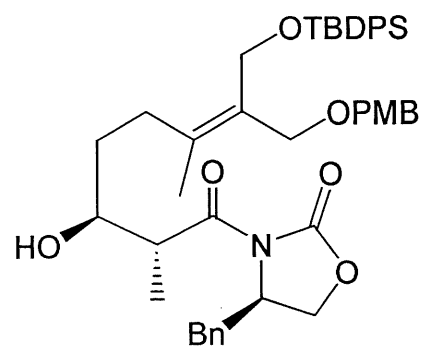




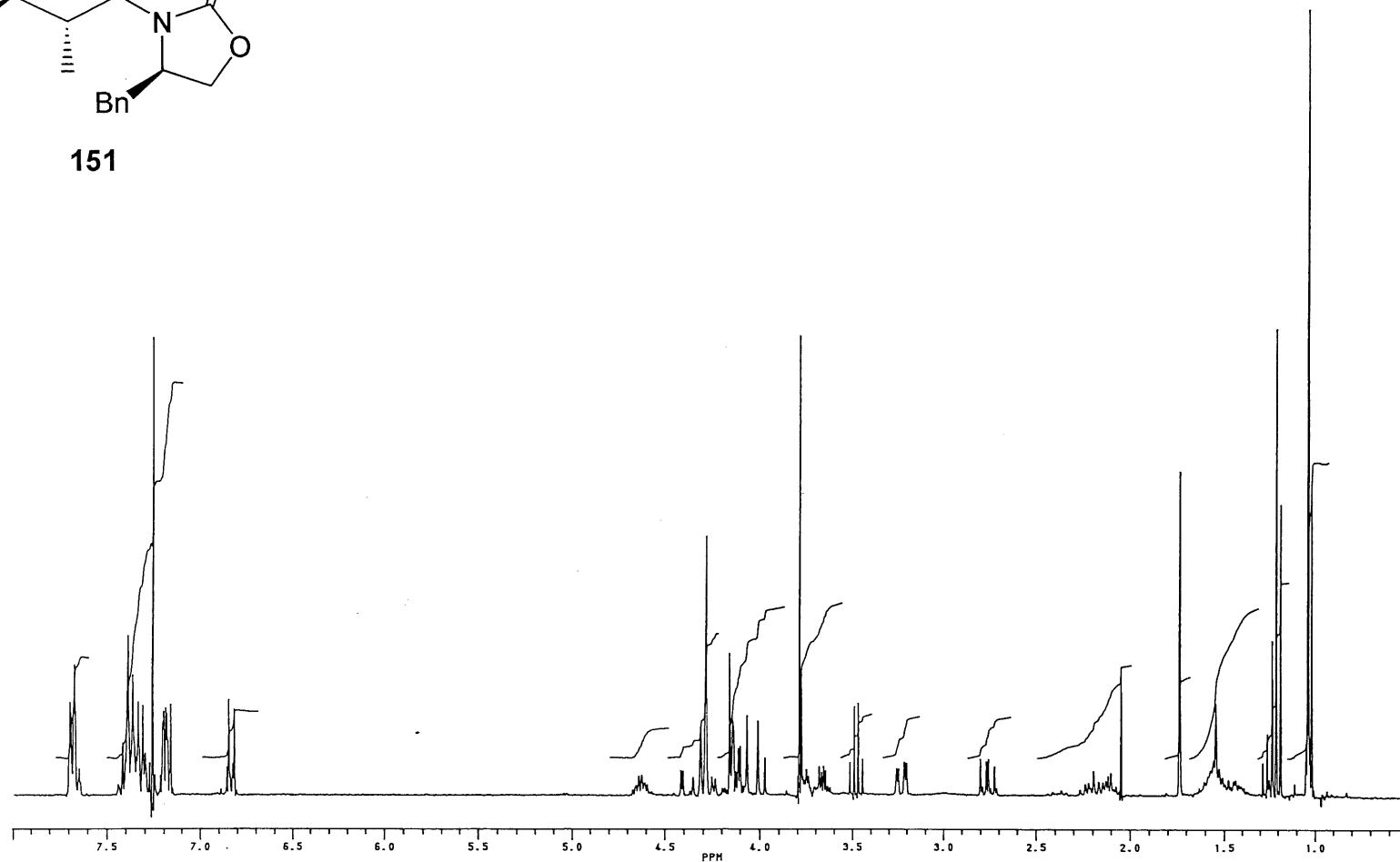


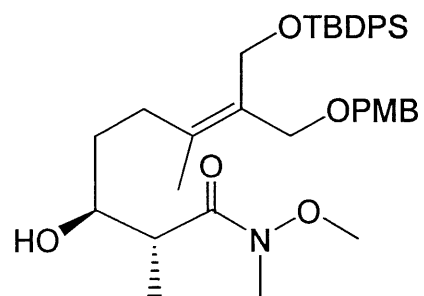
150



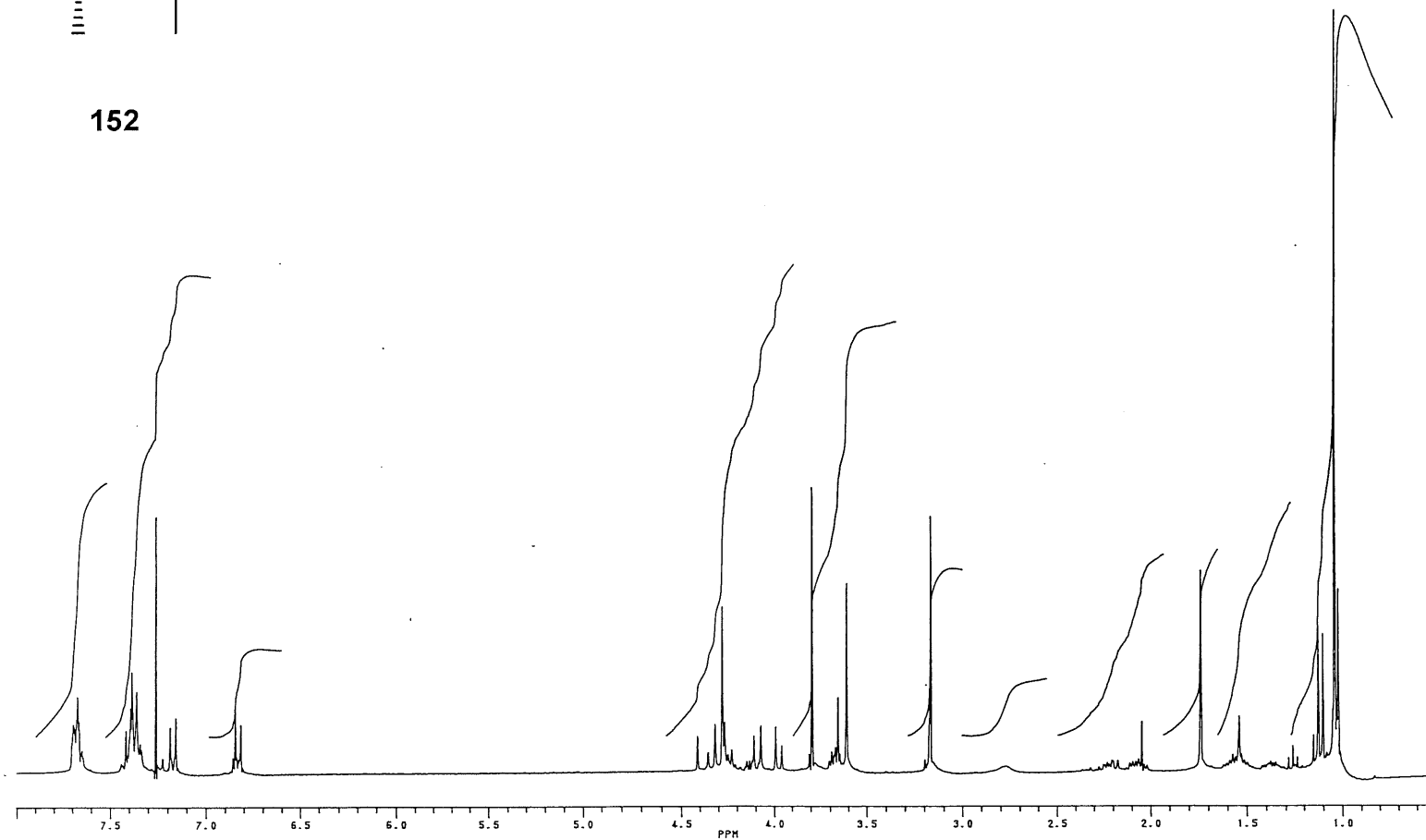


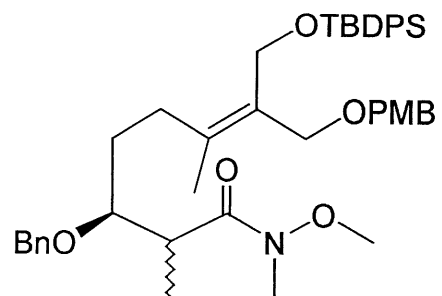
151



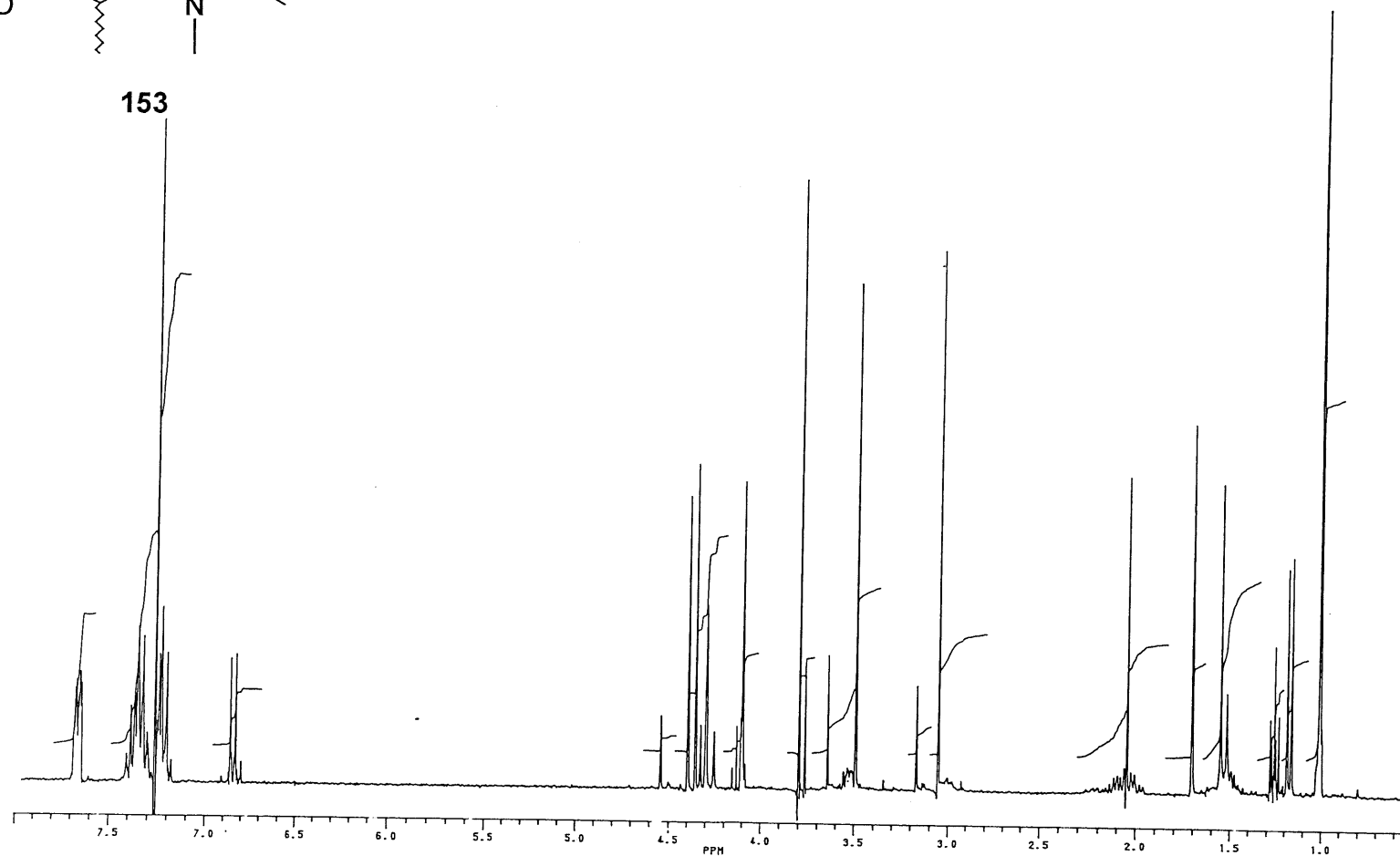


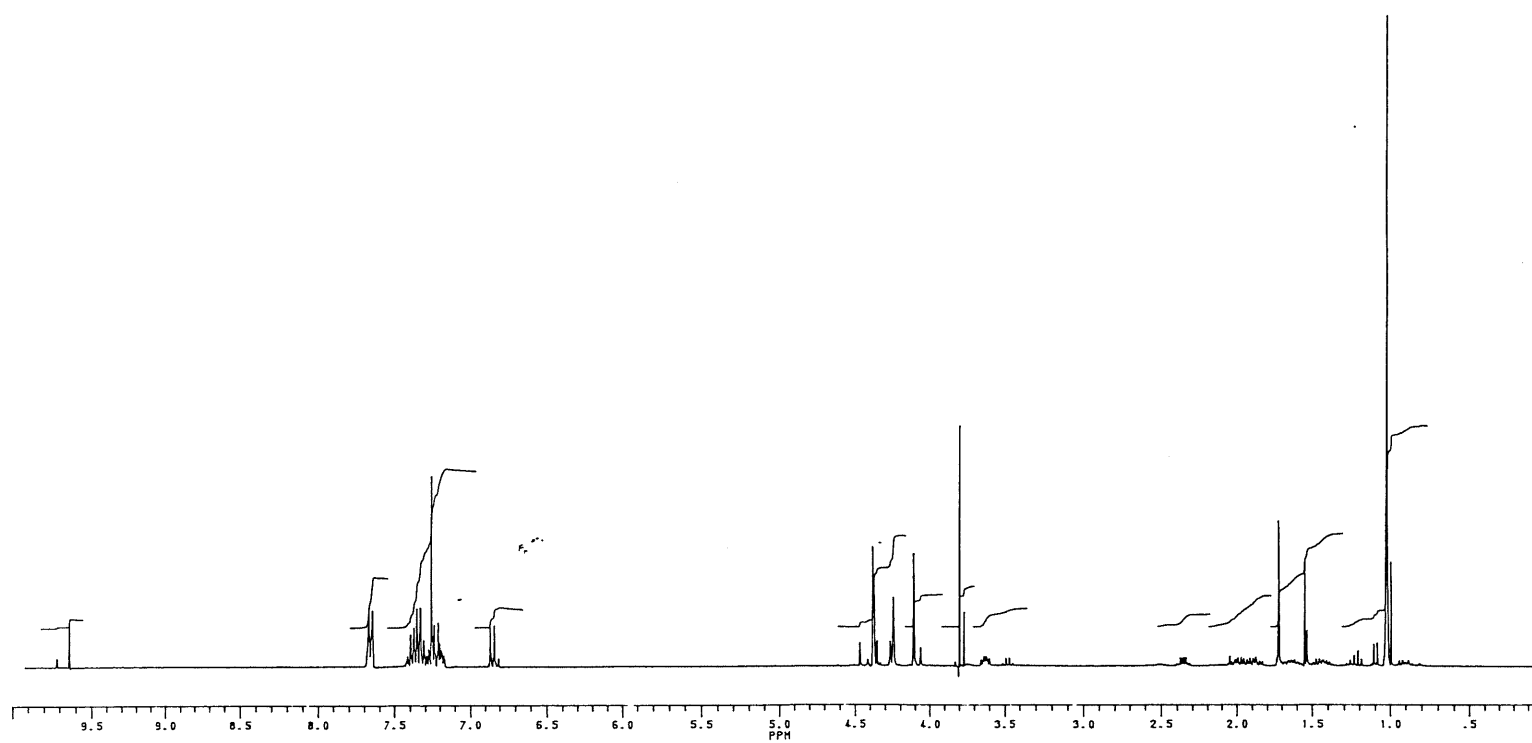
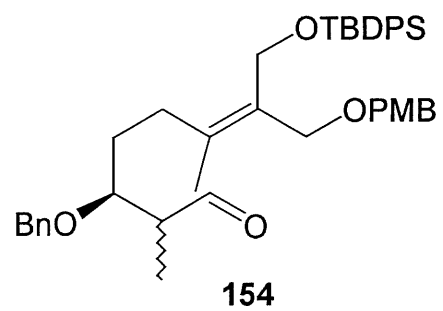
152

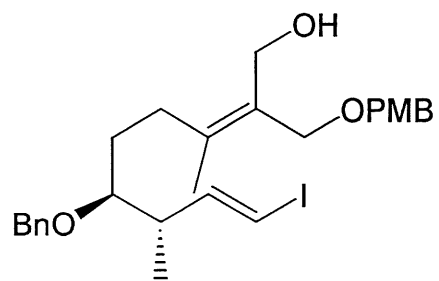




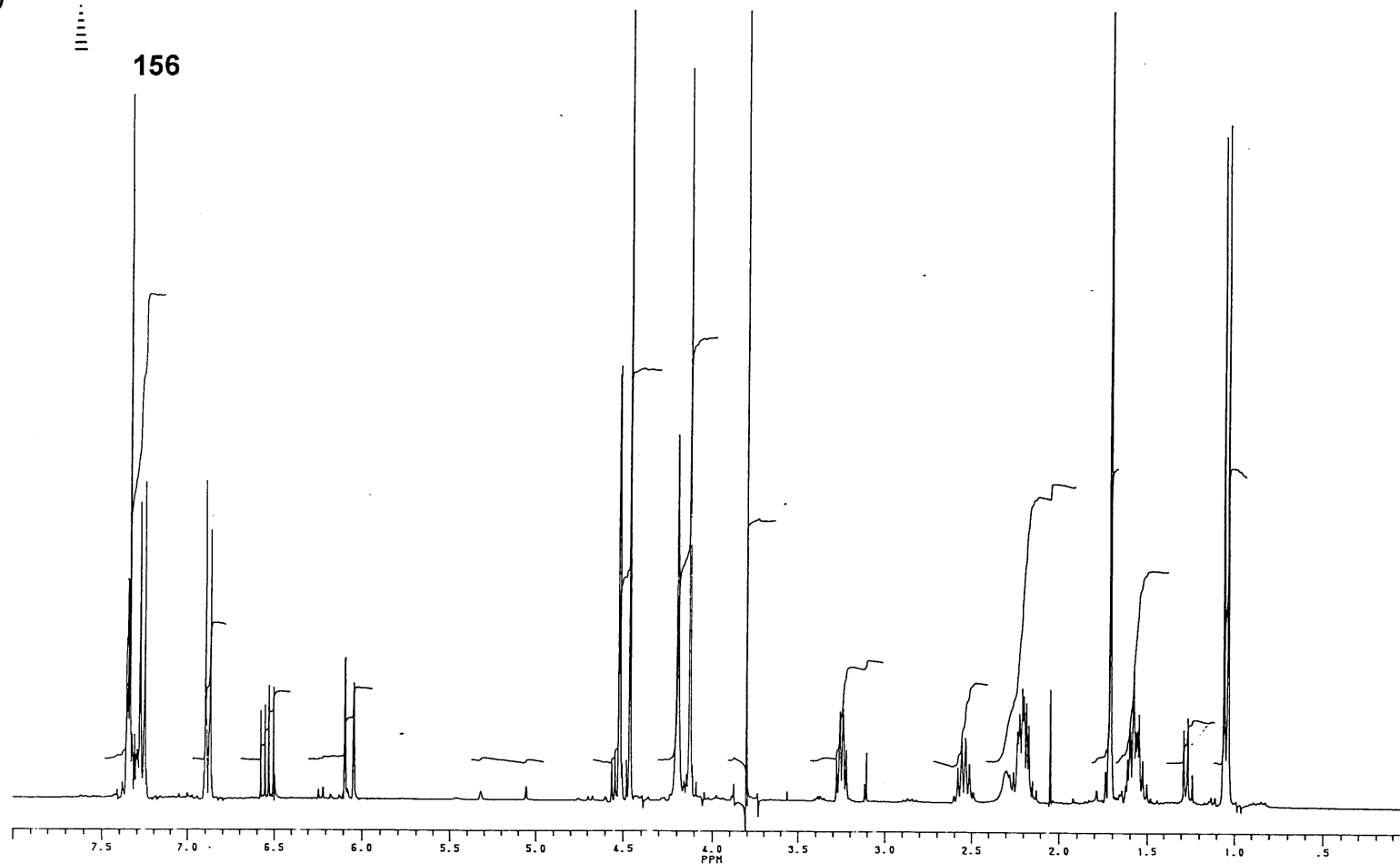
153

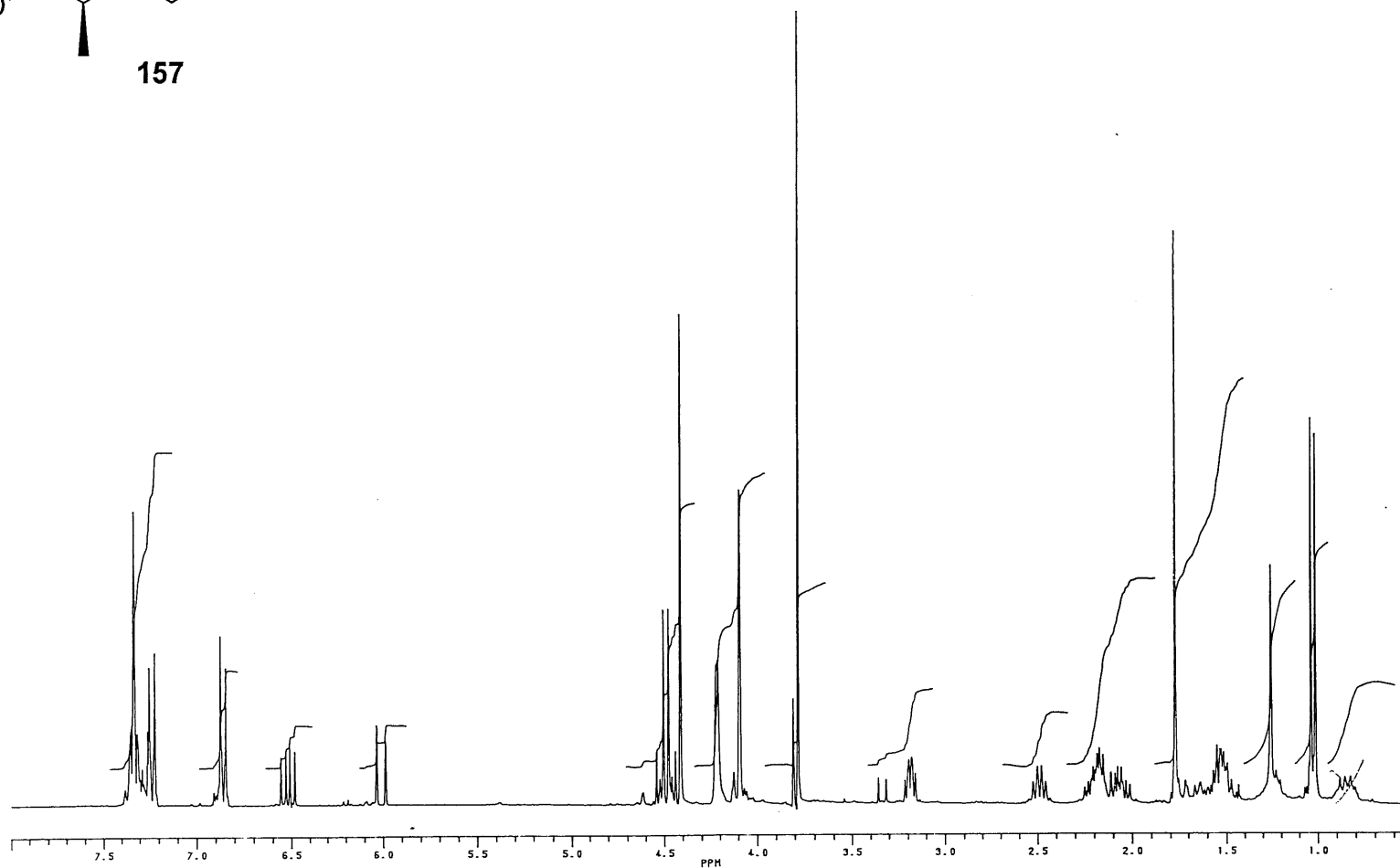
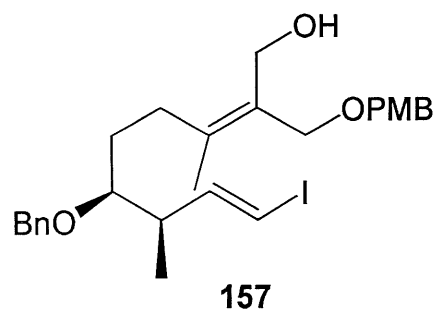


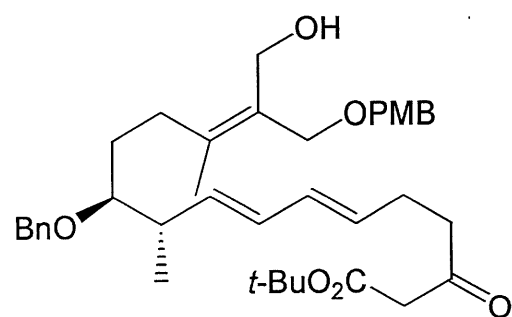




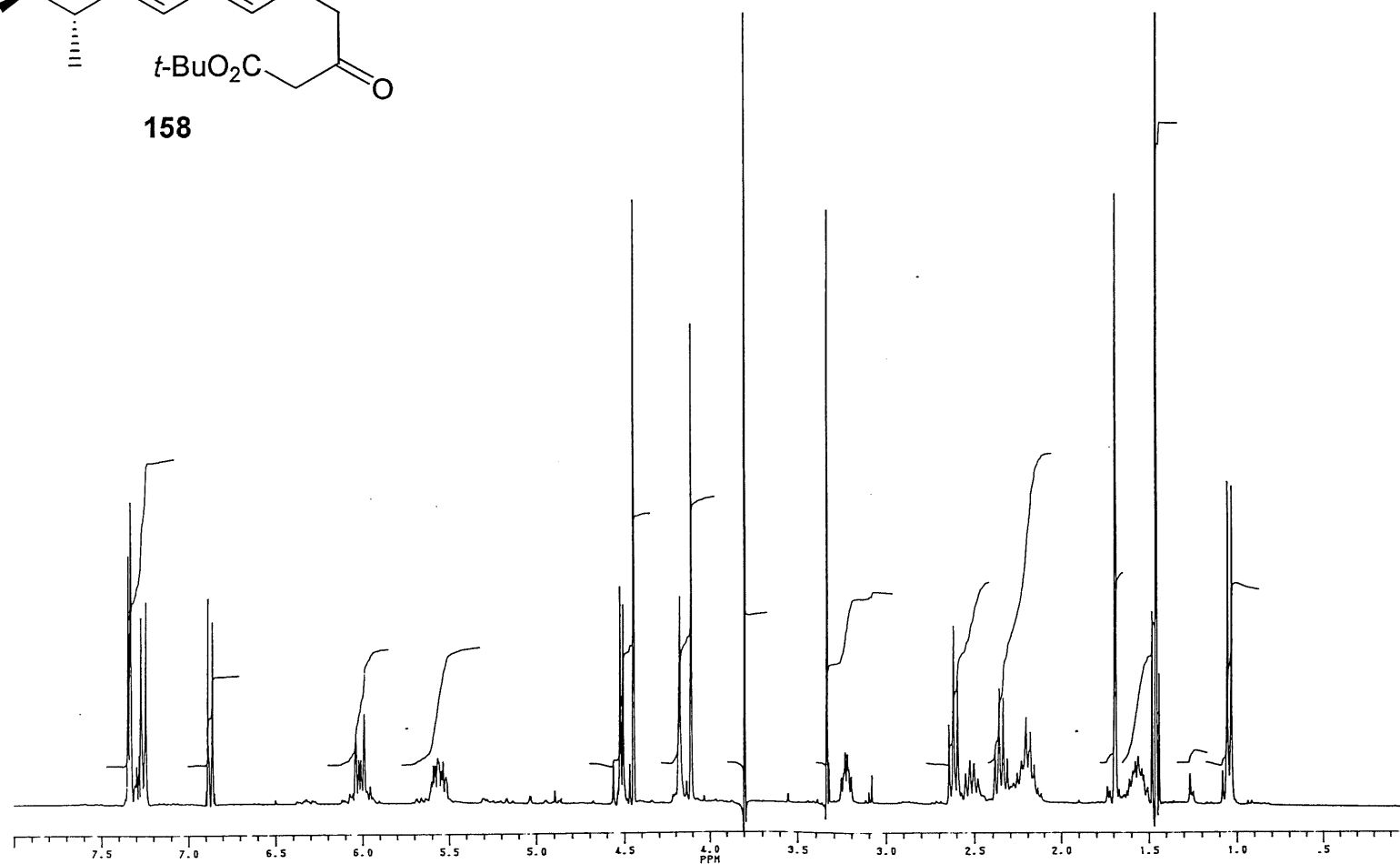
156

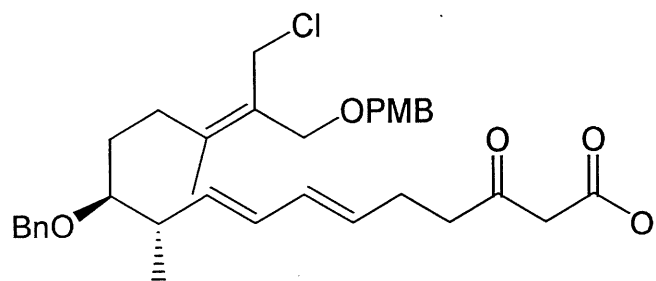




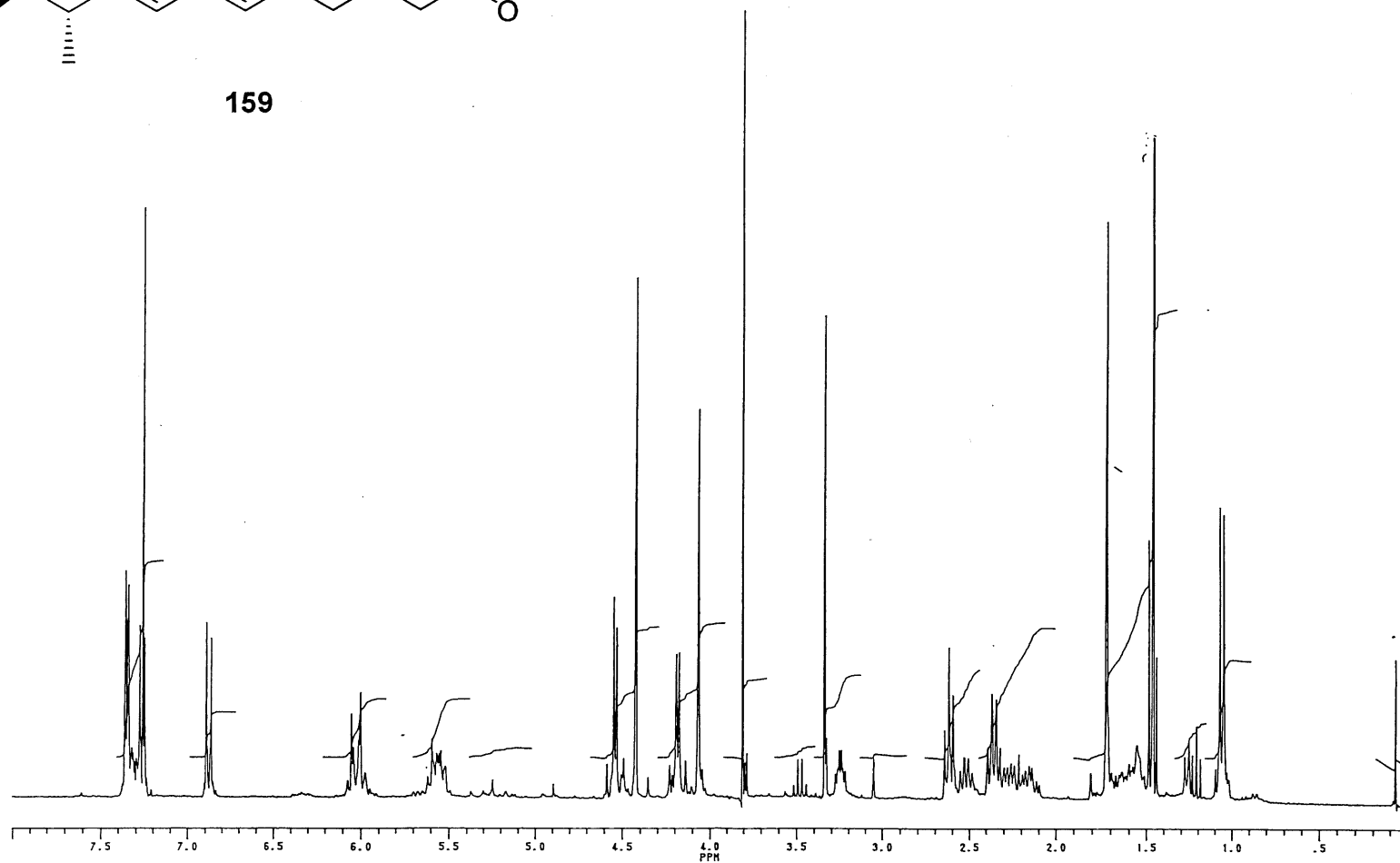


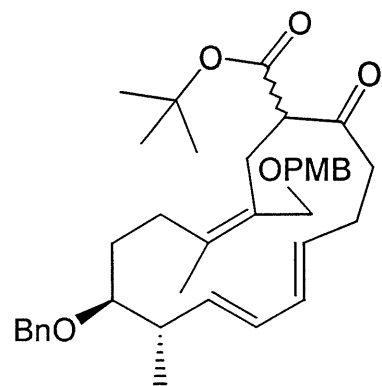
158



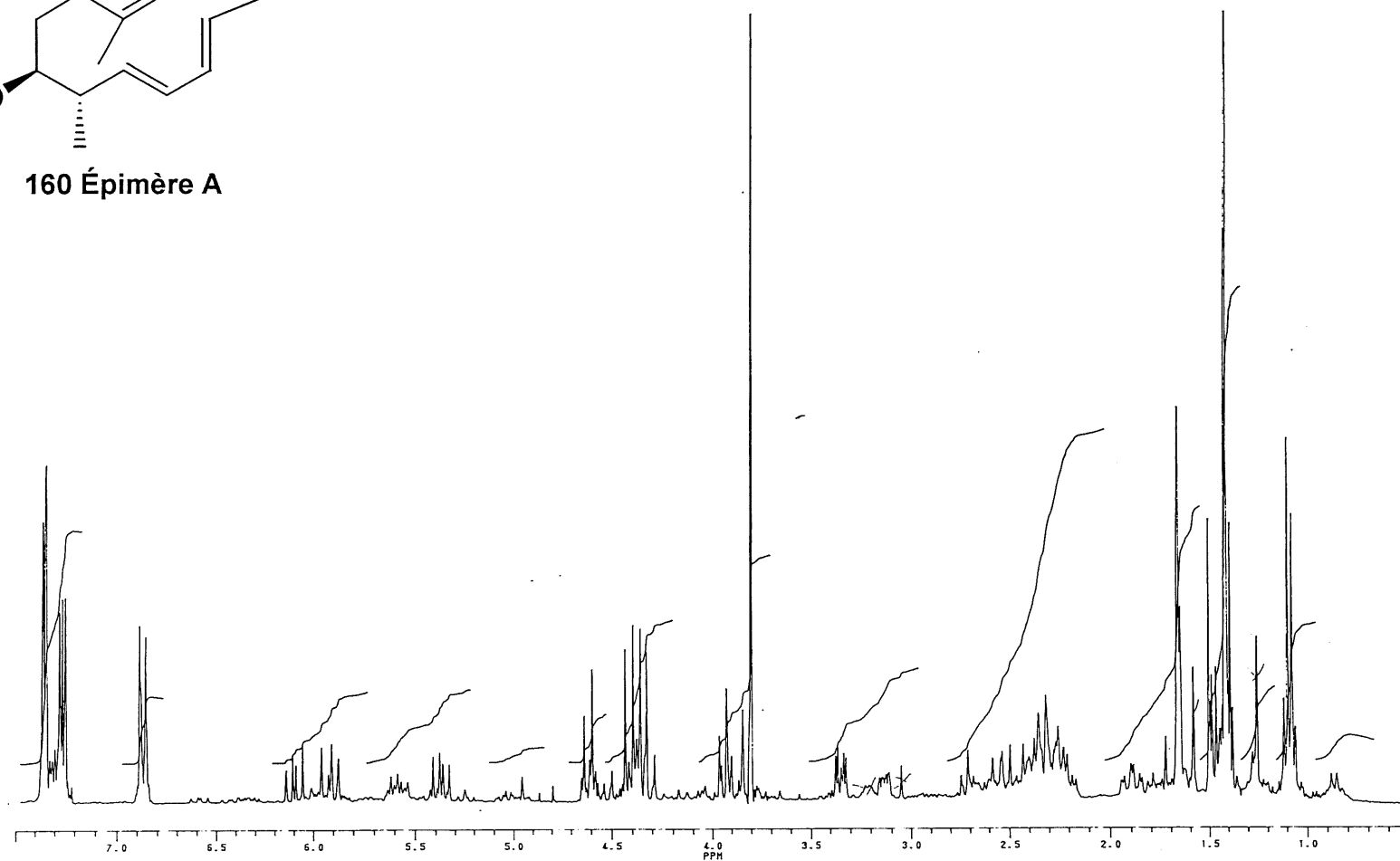


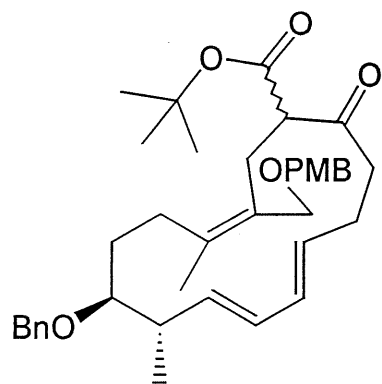
159



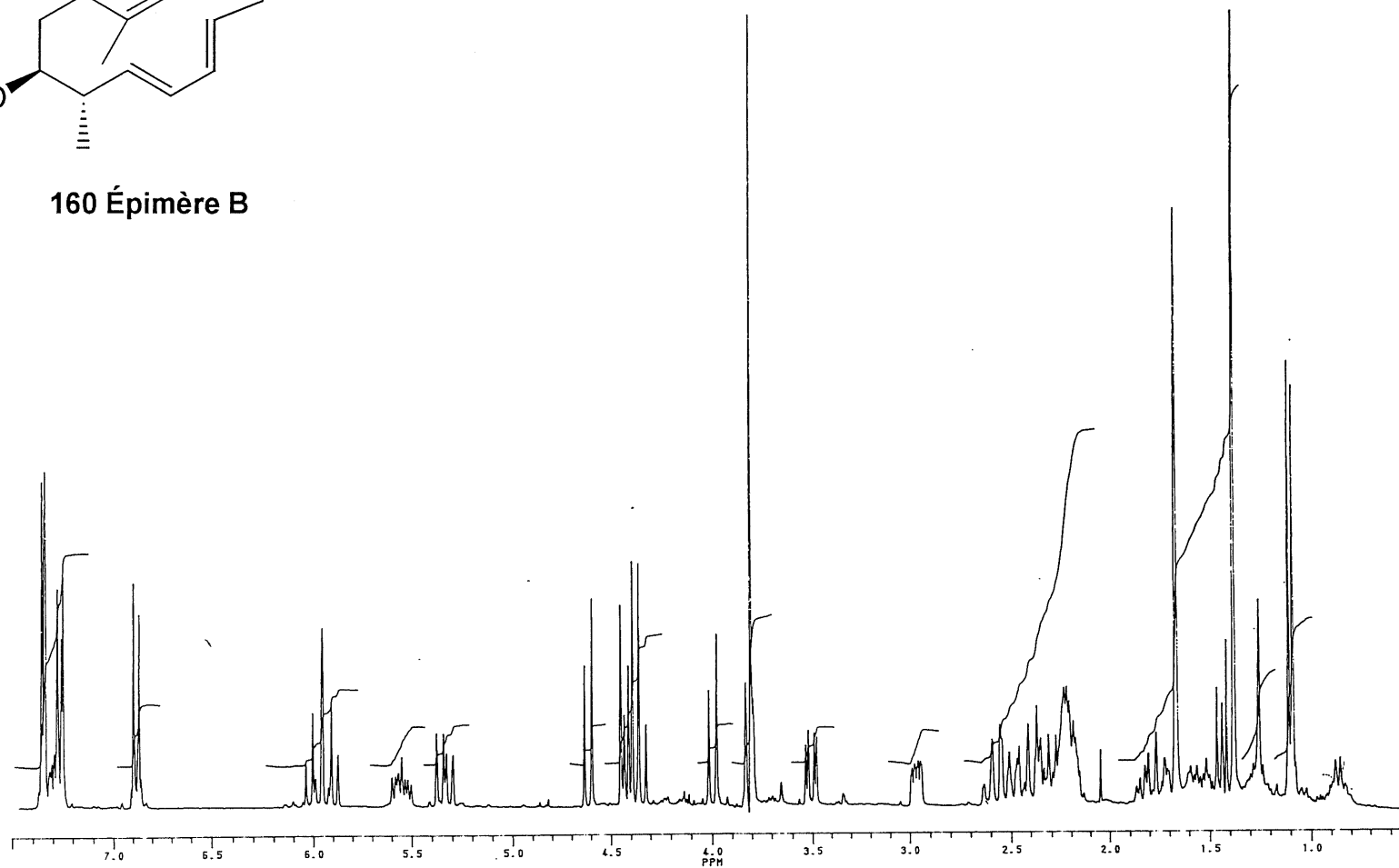


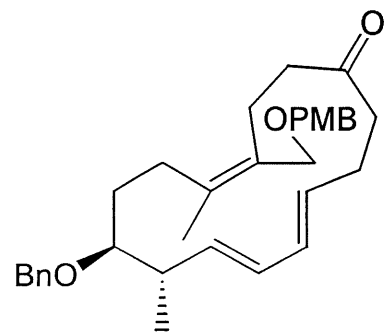
160 Épipère A



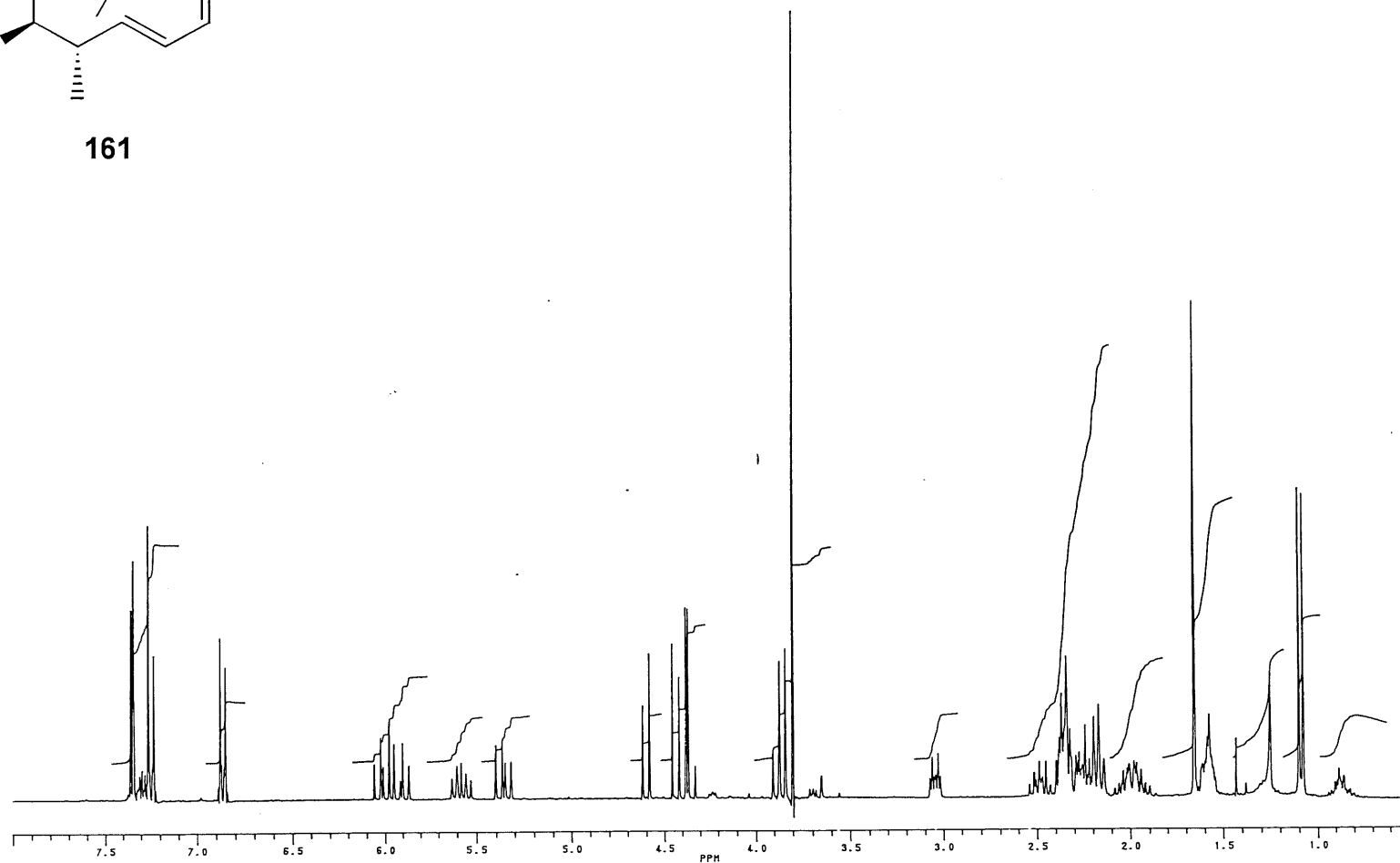


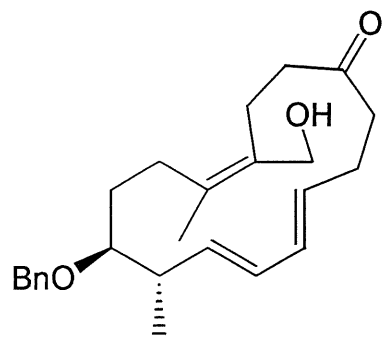
160 Épipimère B



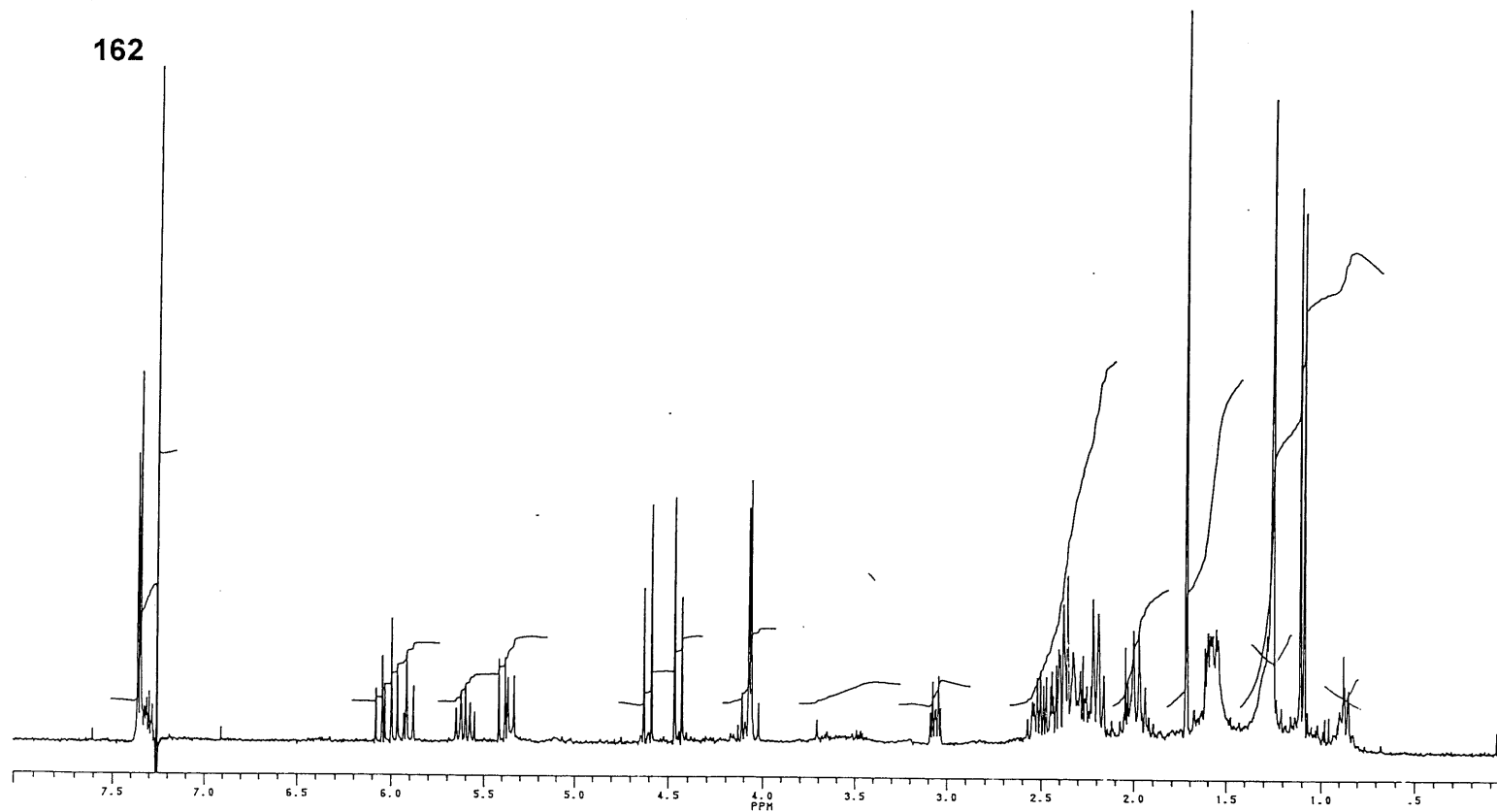


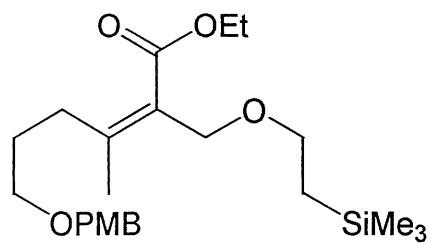
161



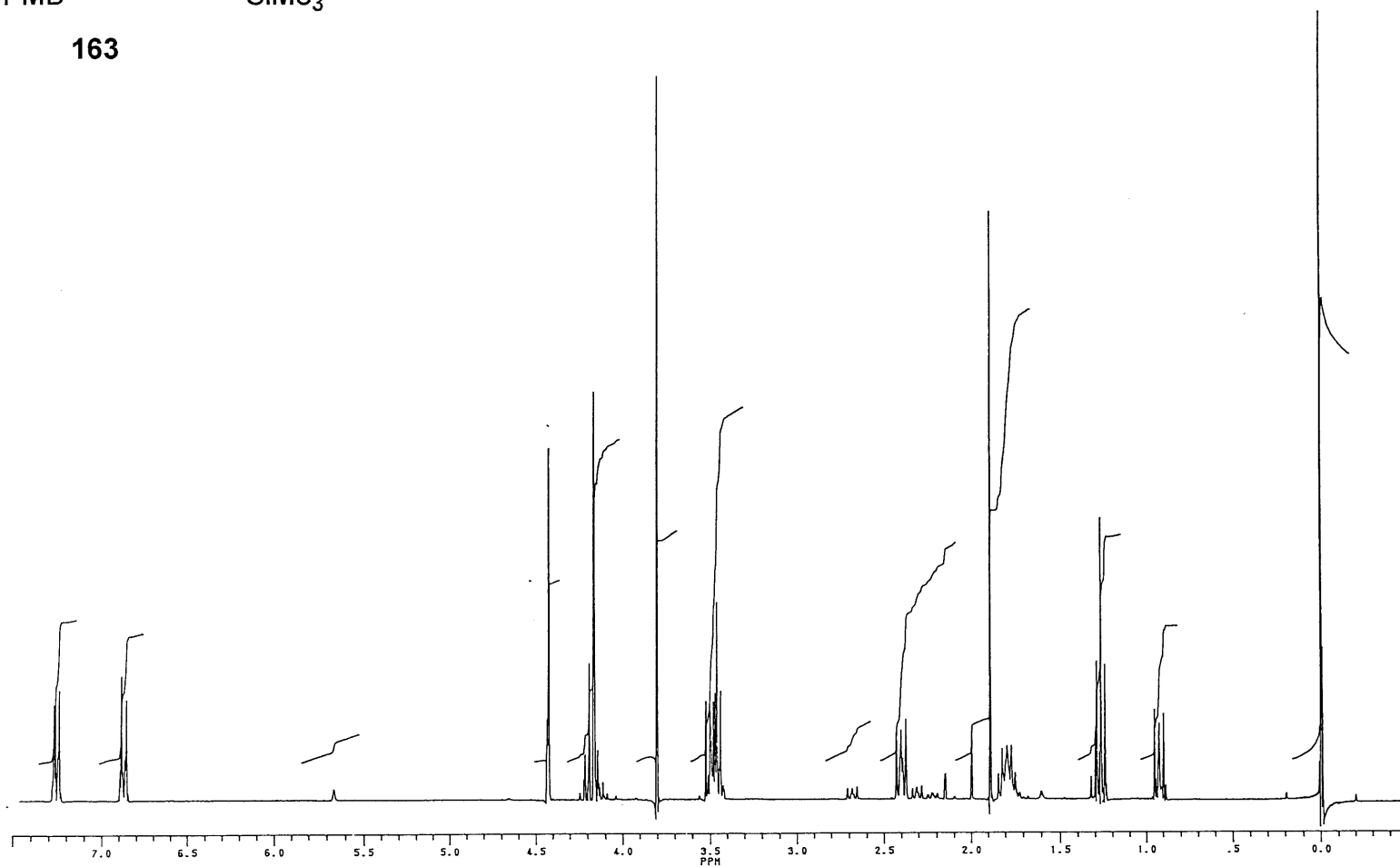


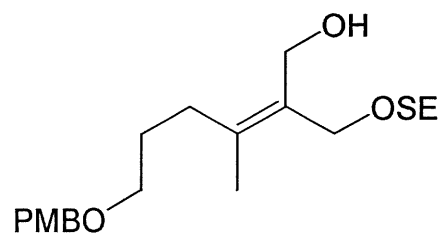
162



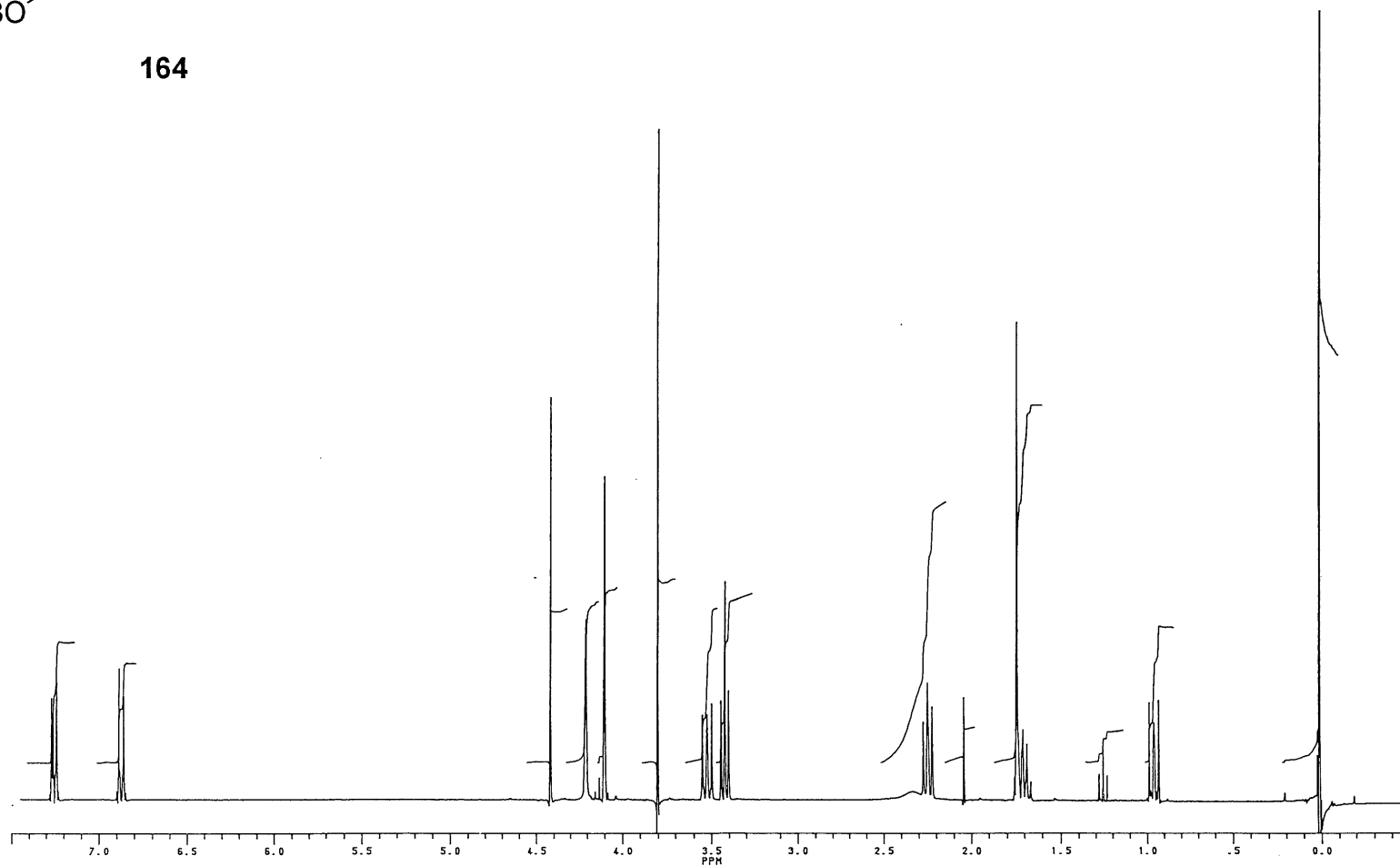


163

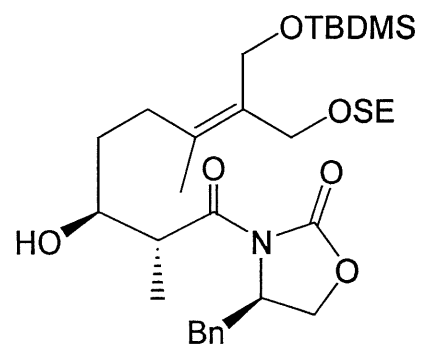




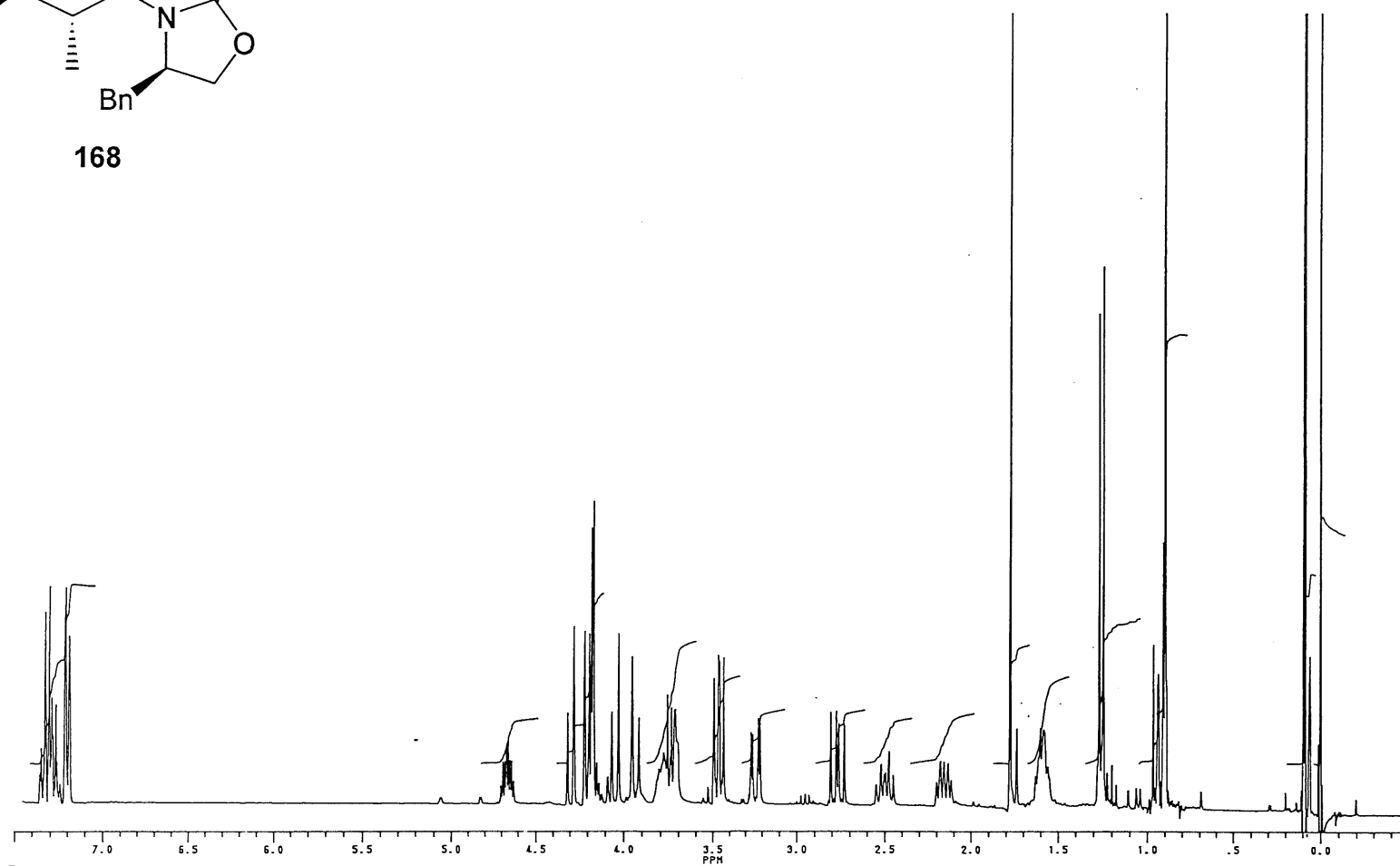
164



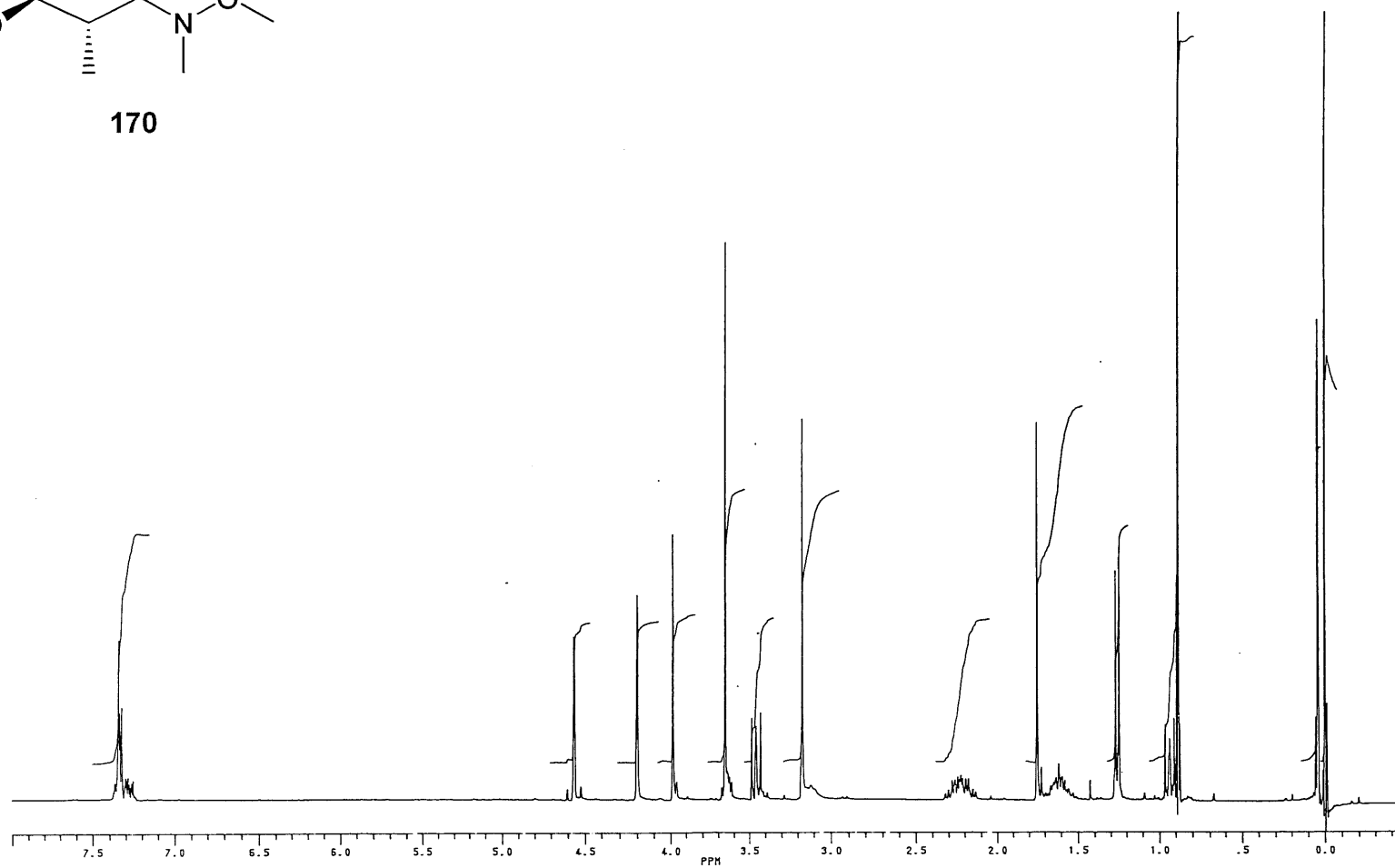
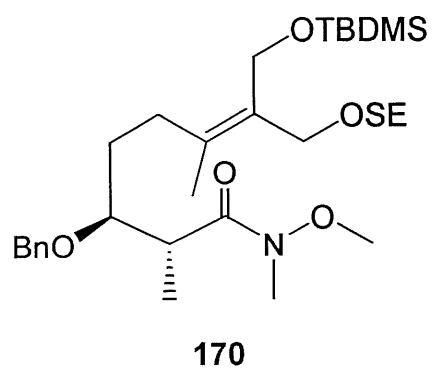


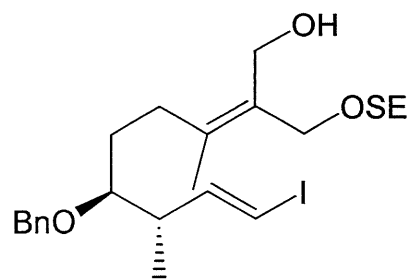


168

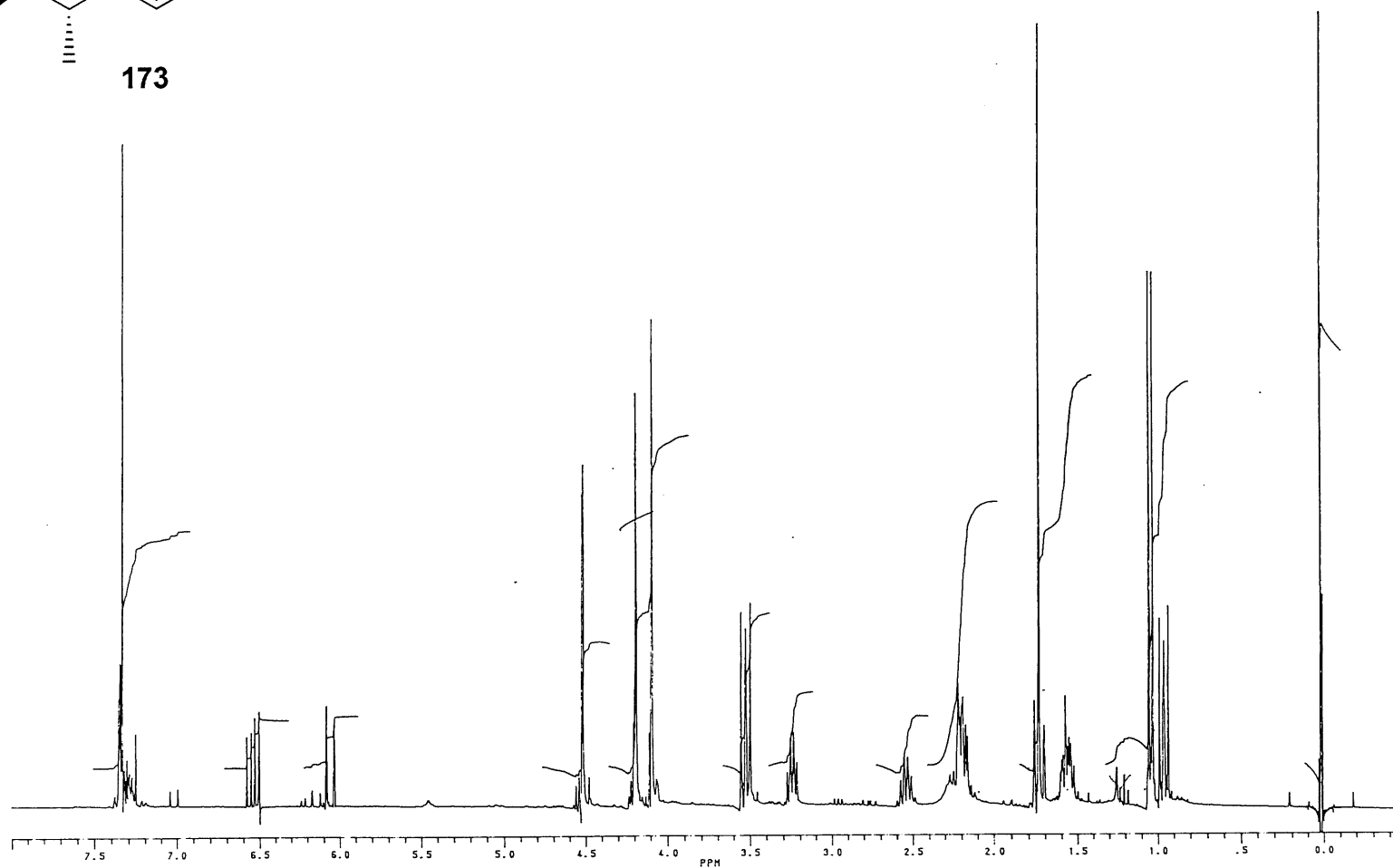


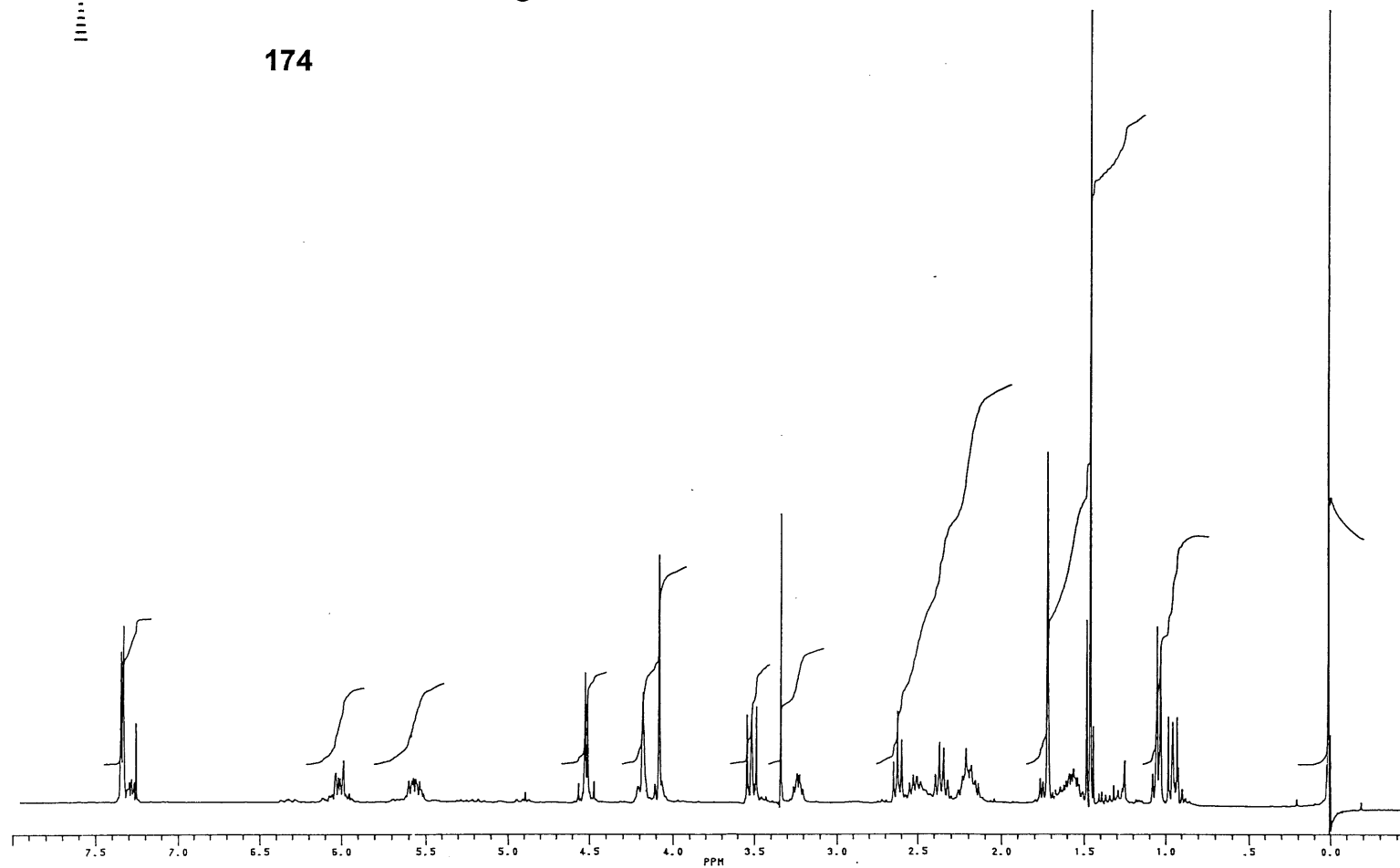


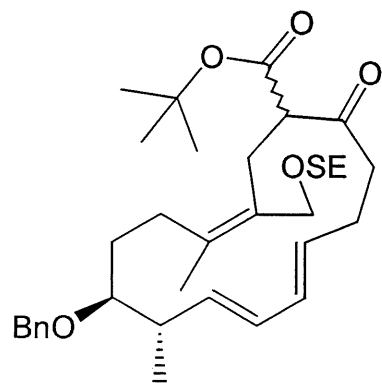




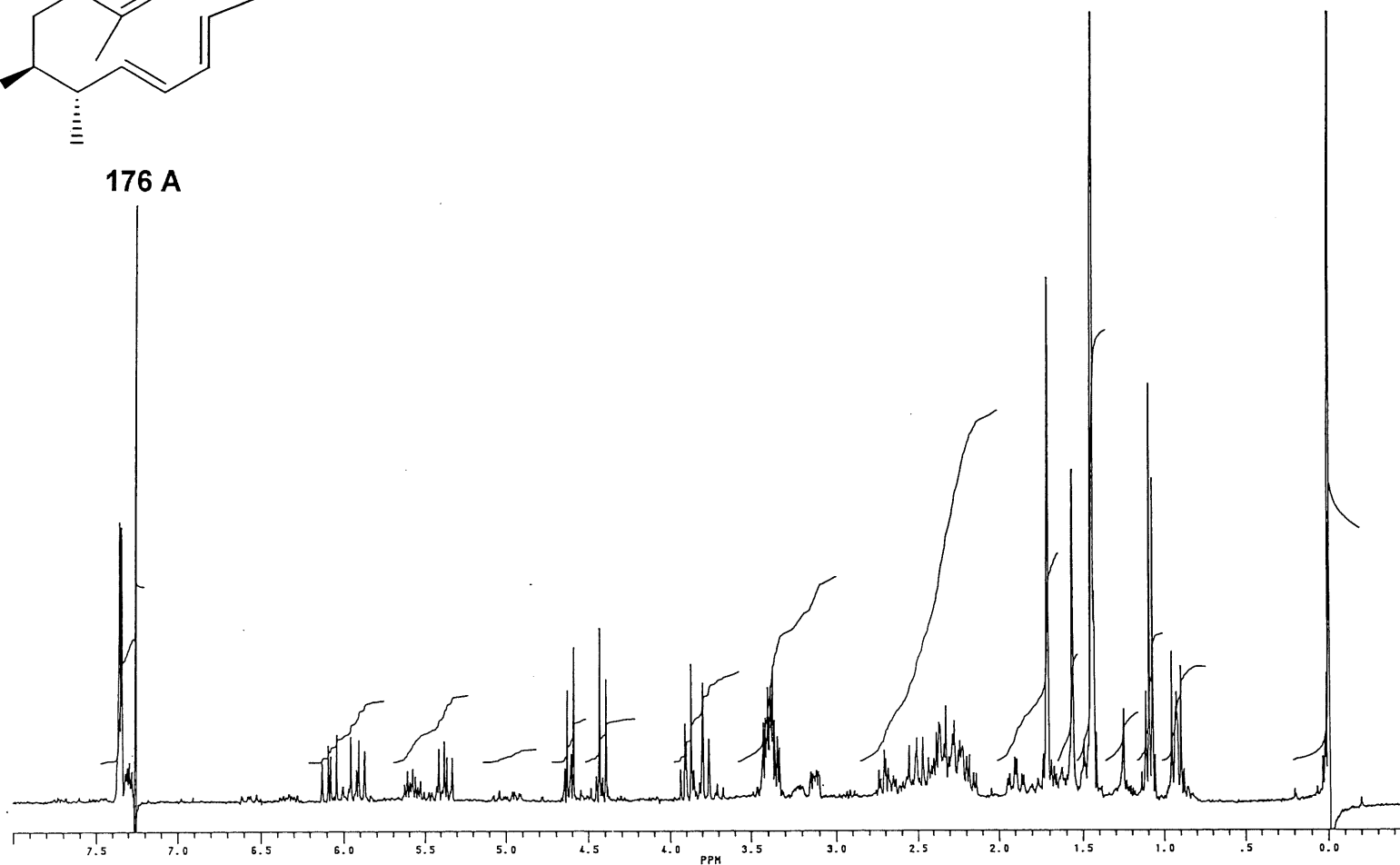
173

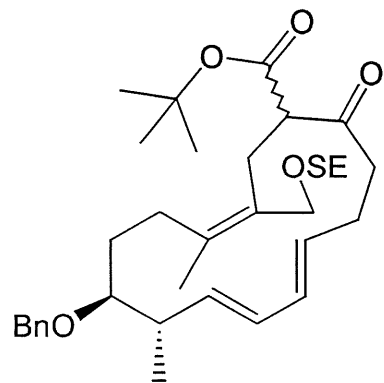




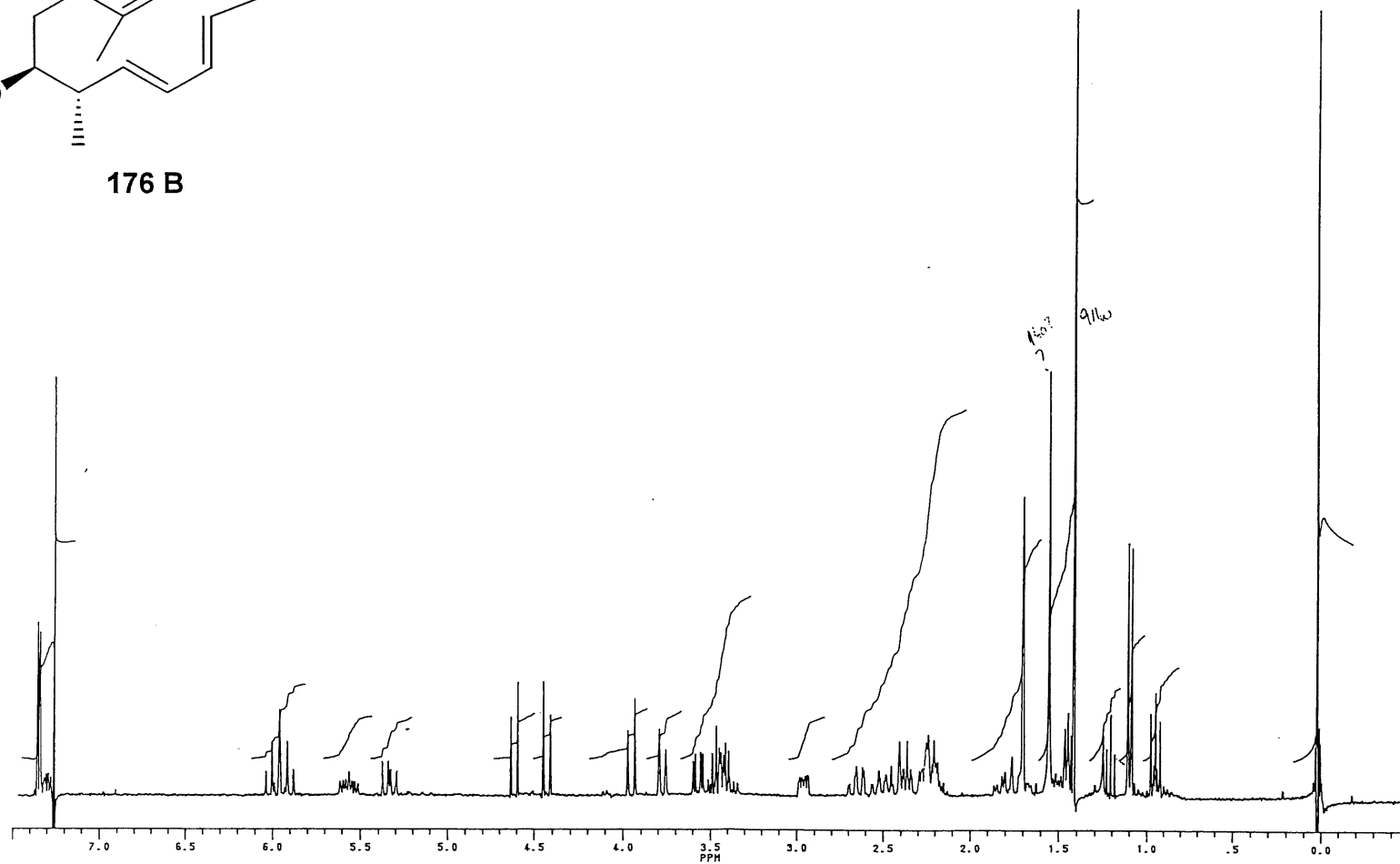


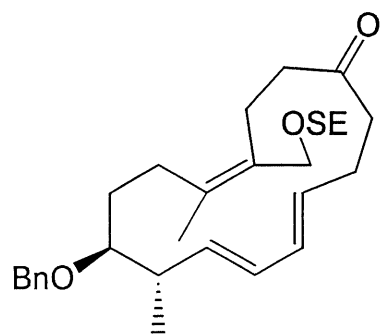
176 A



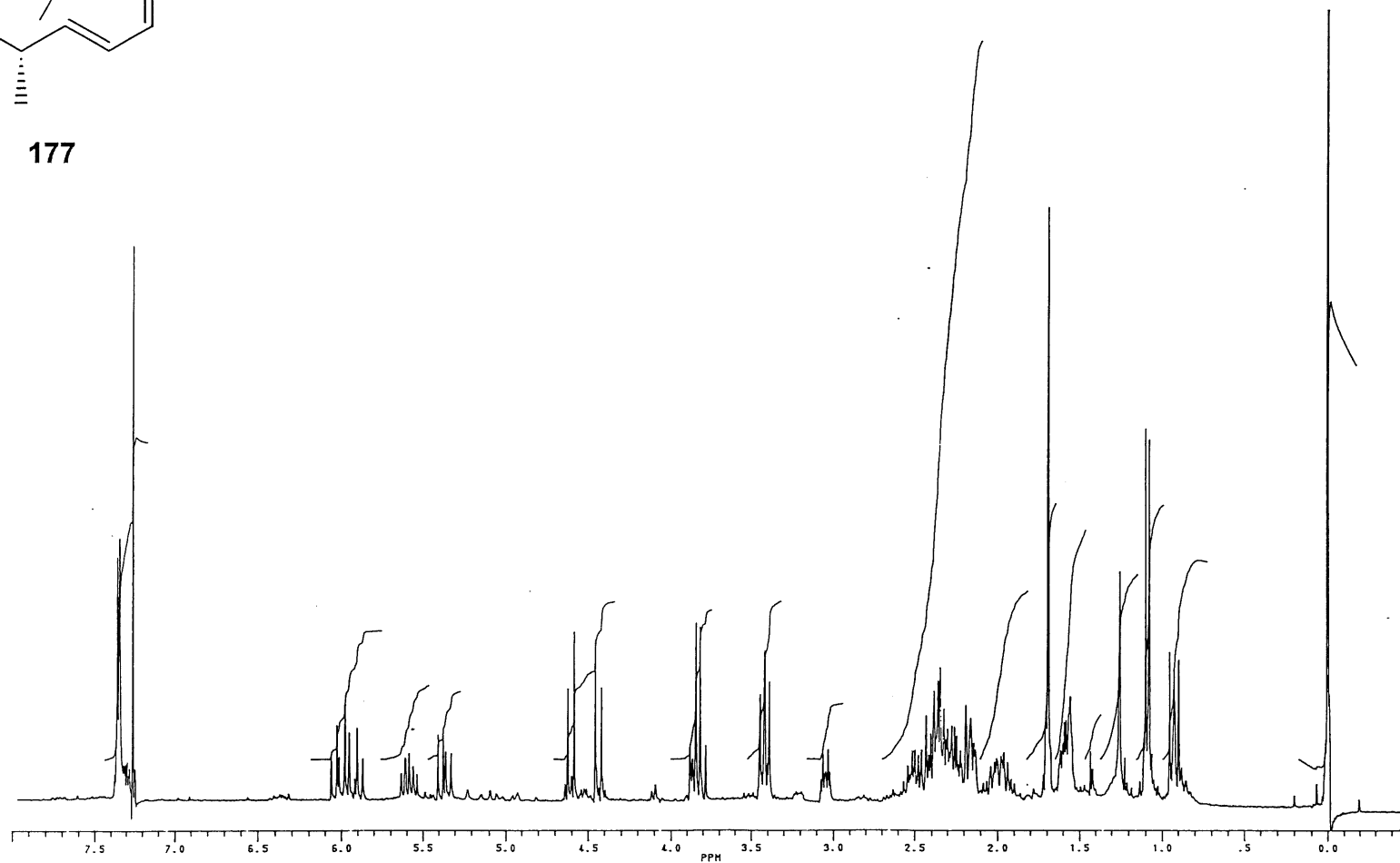


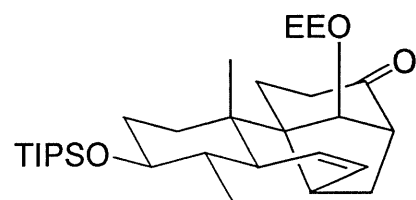
176 B



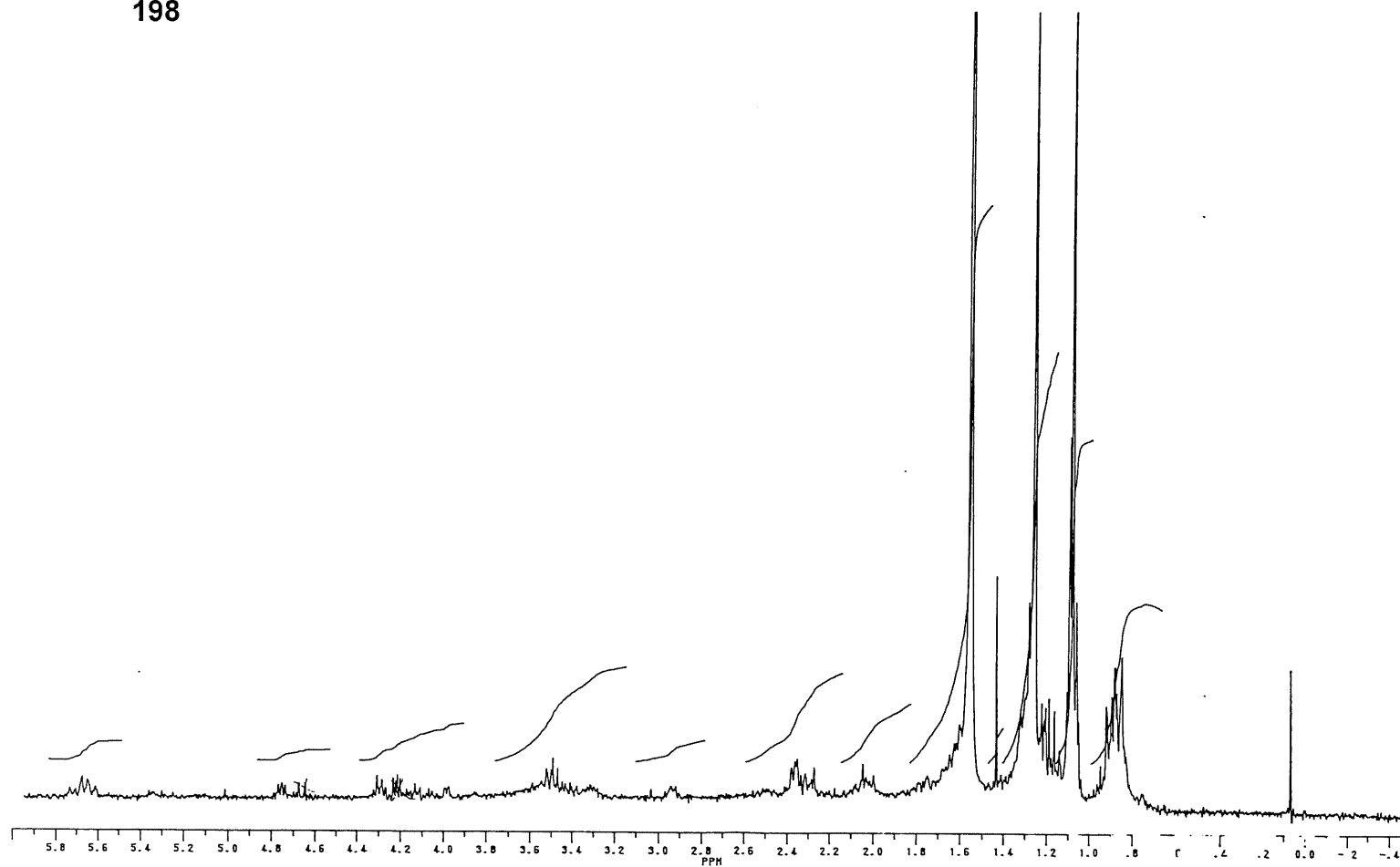


177





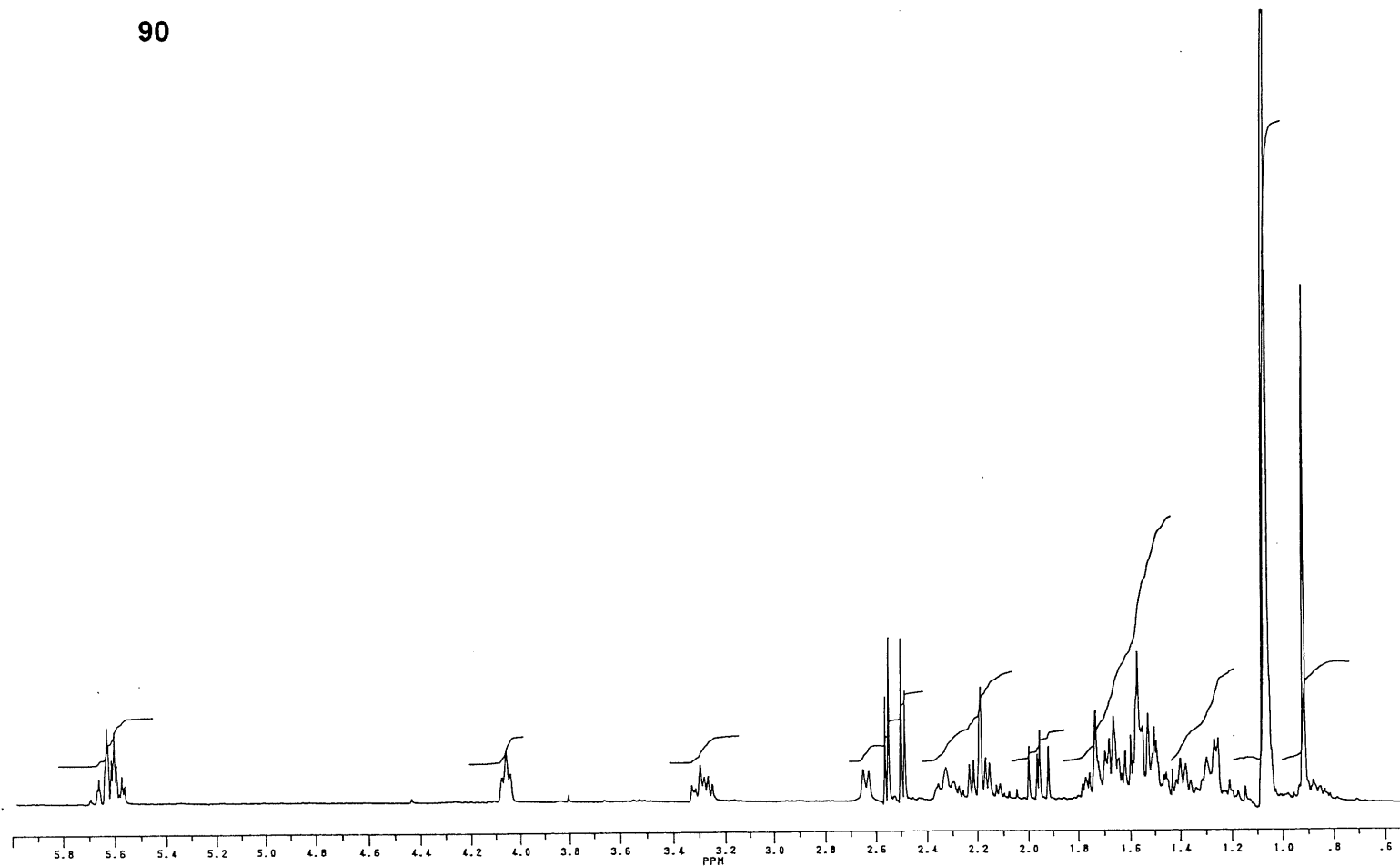
198

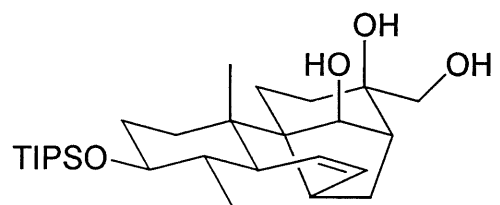




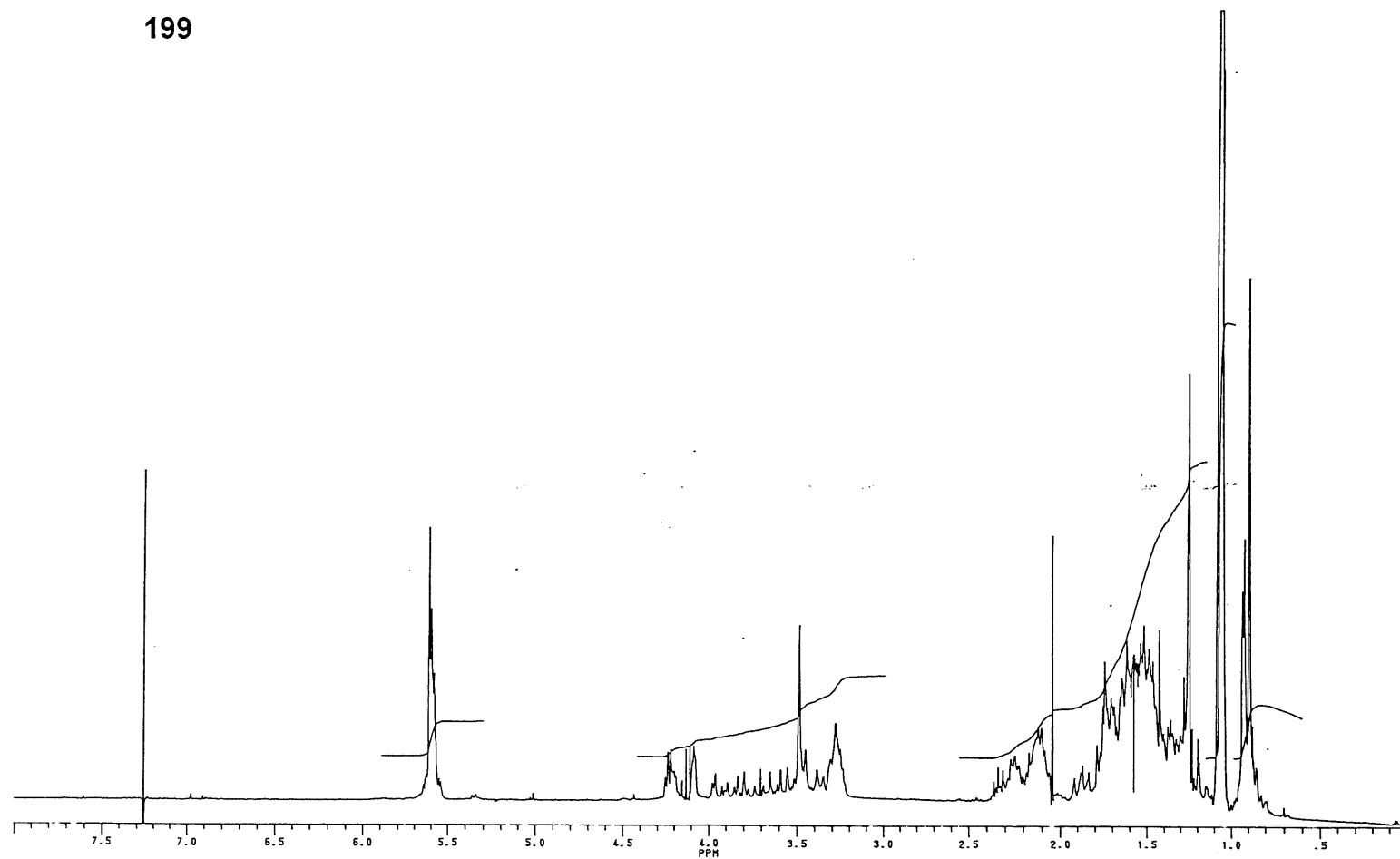
OH

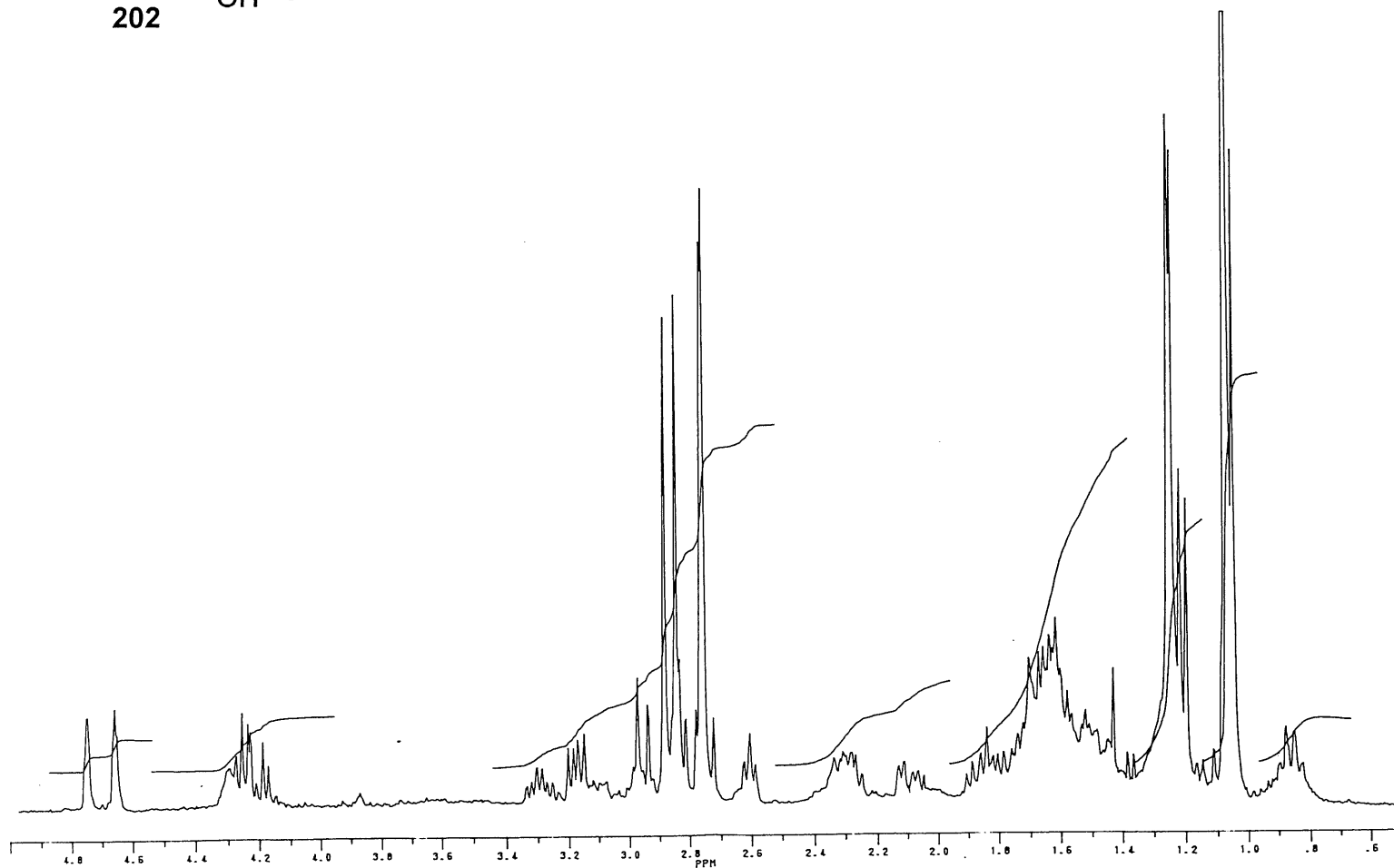


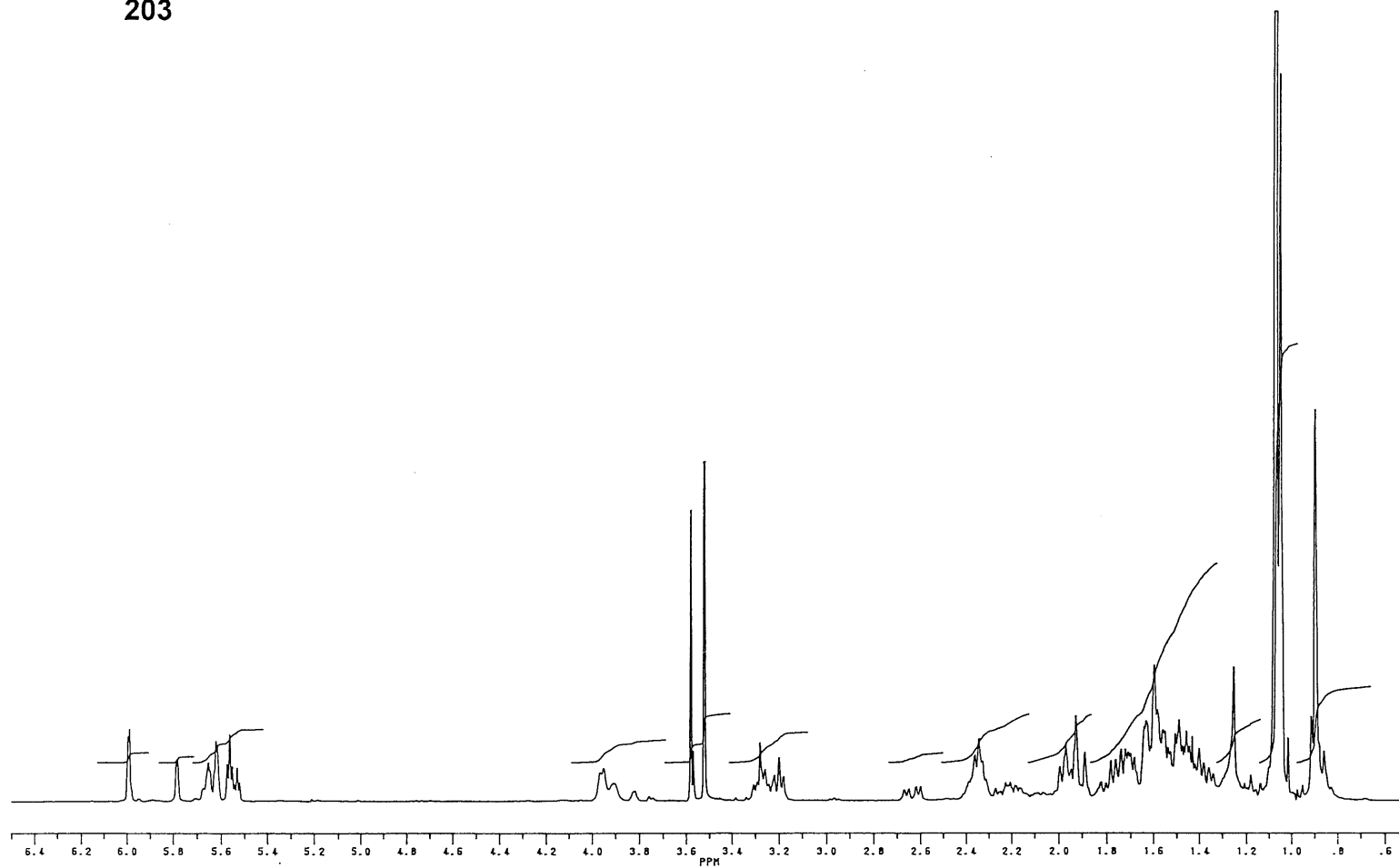


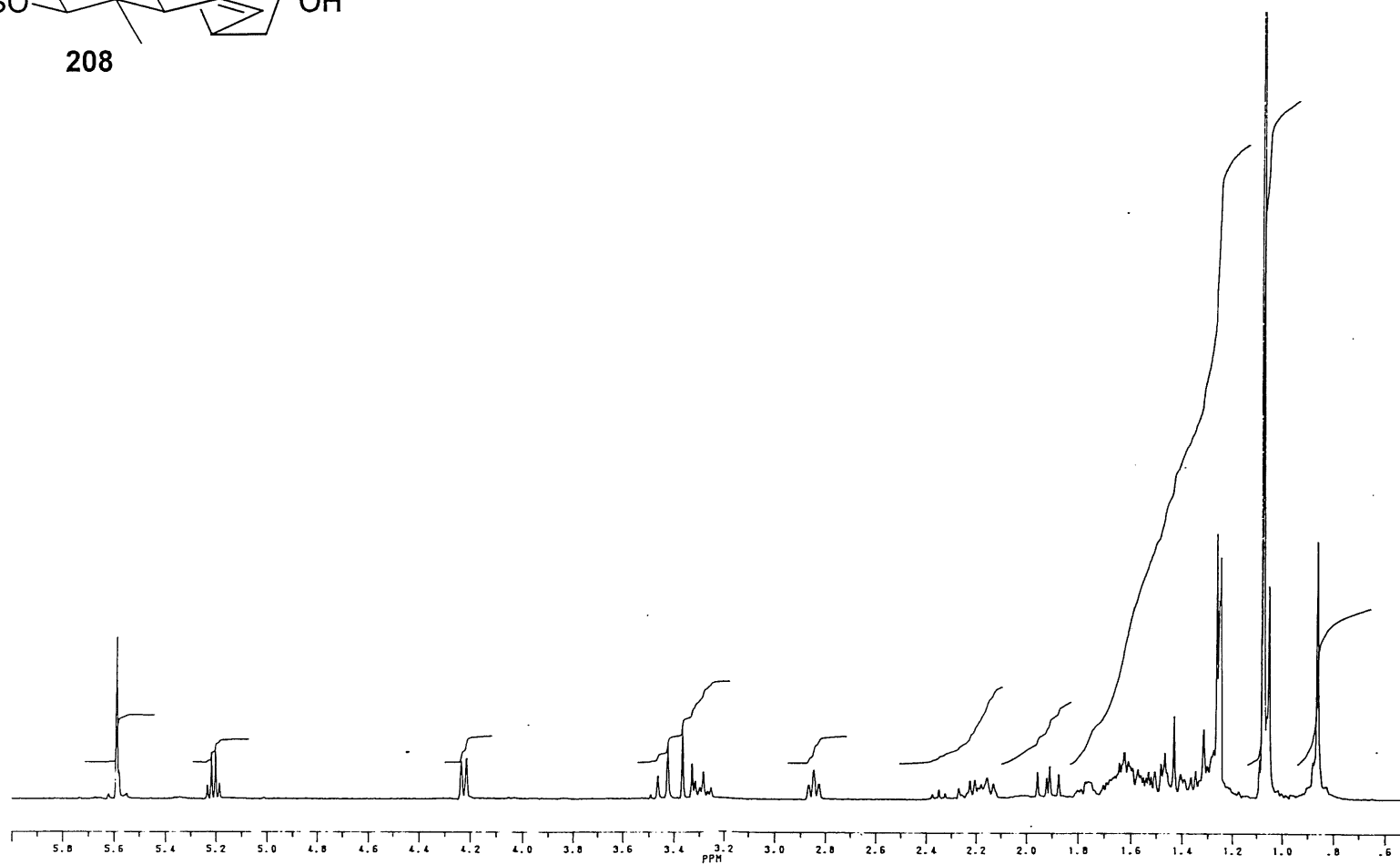
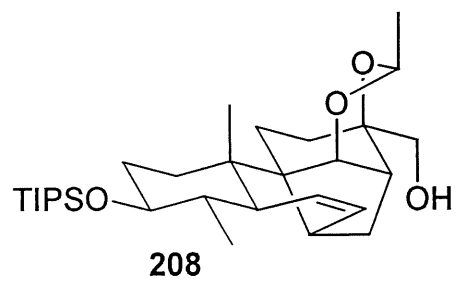


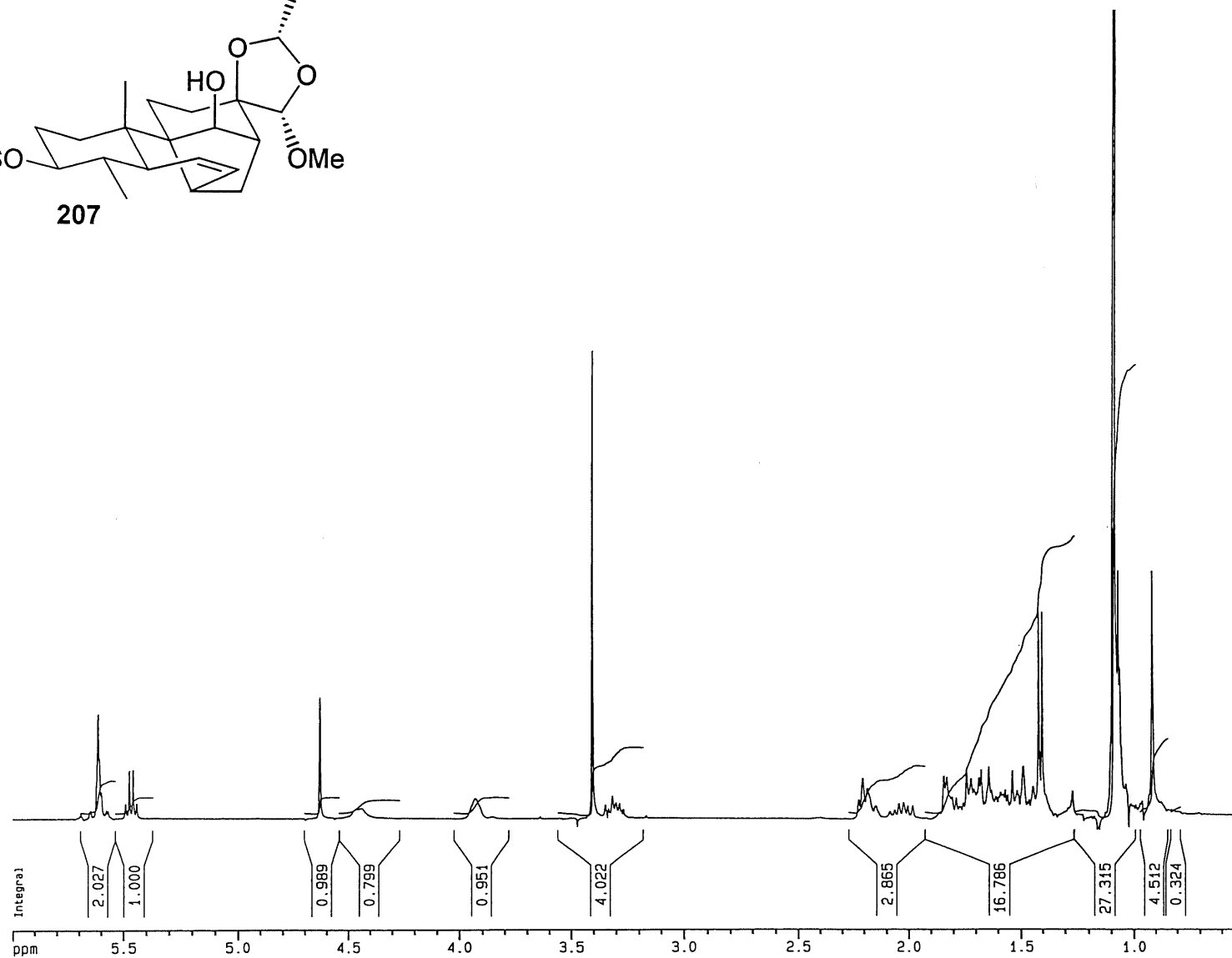
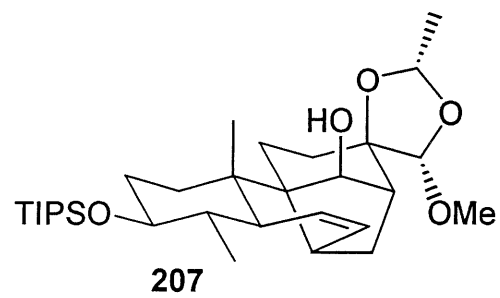
199

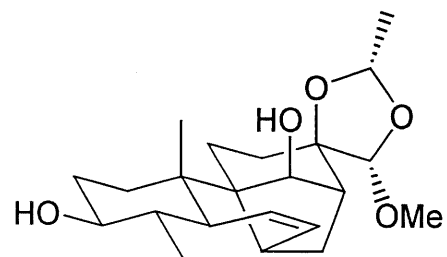




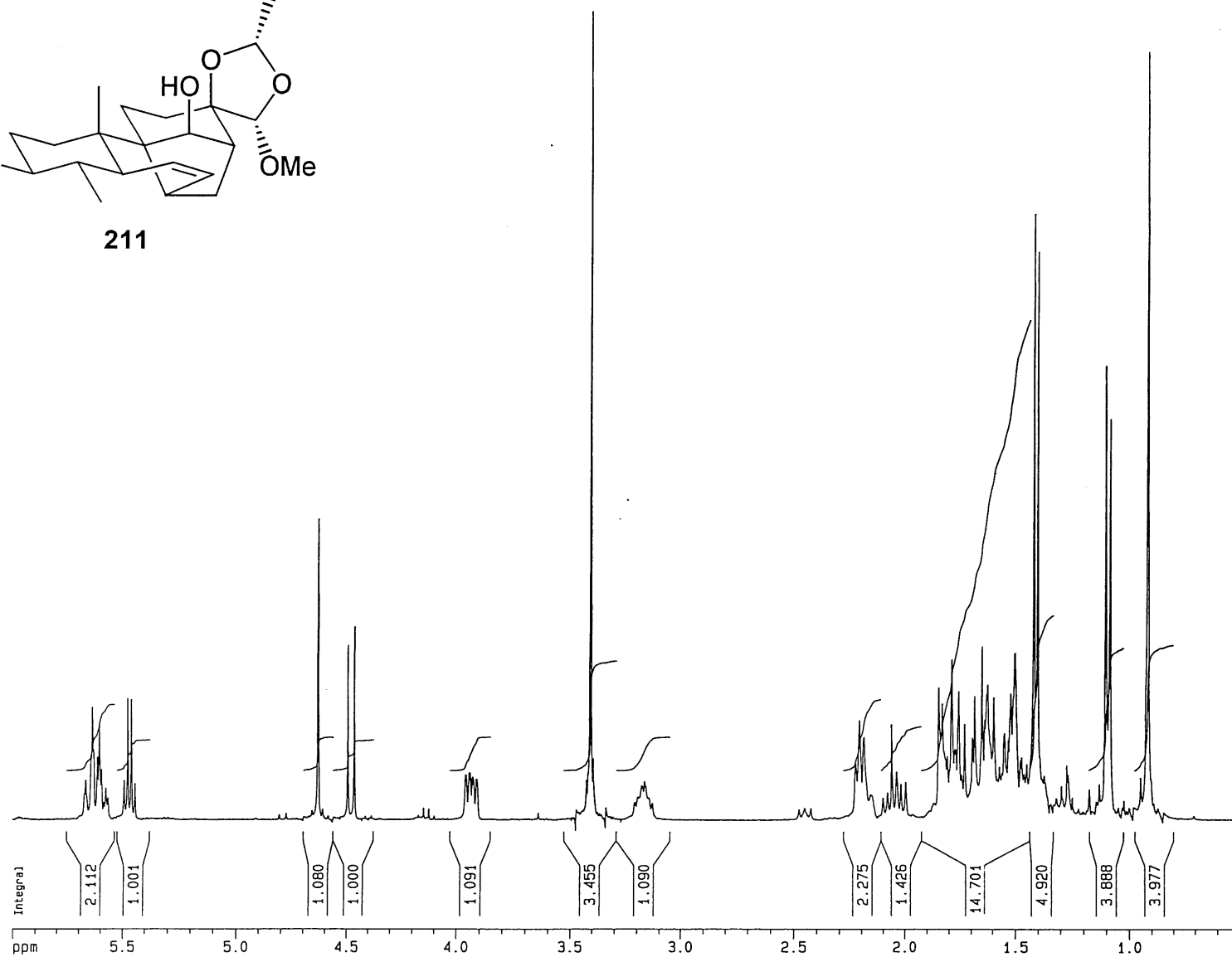


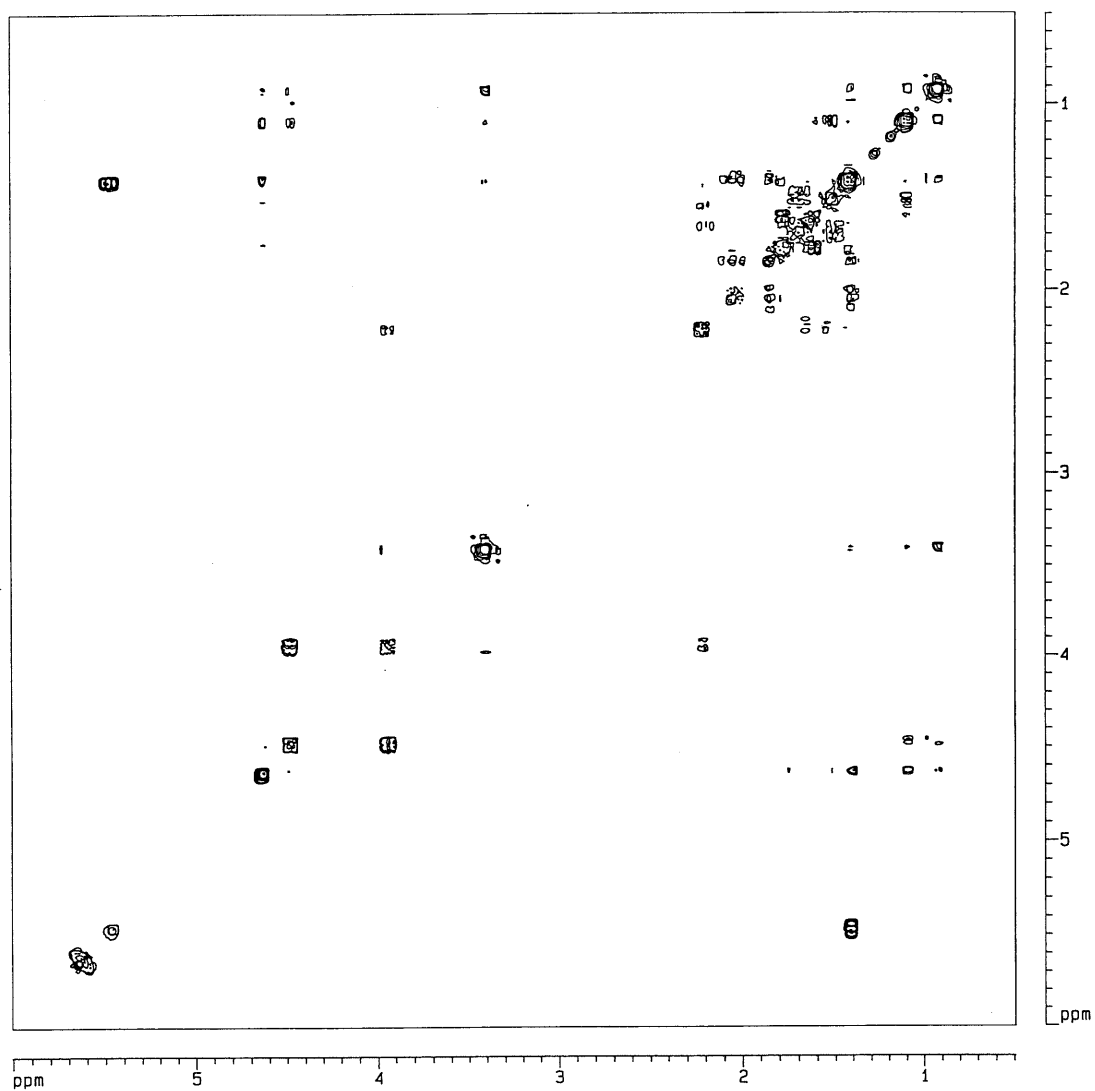
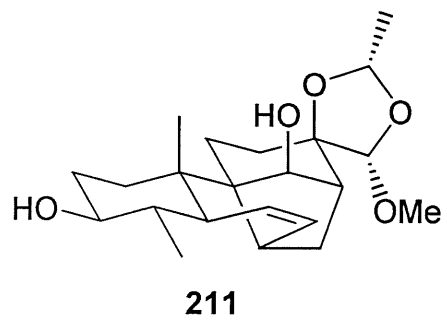


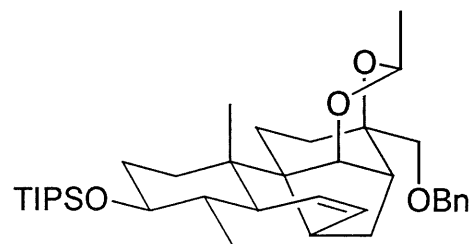




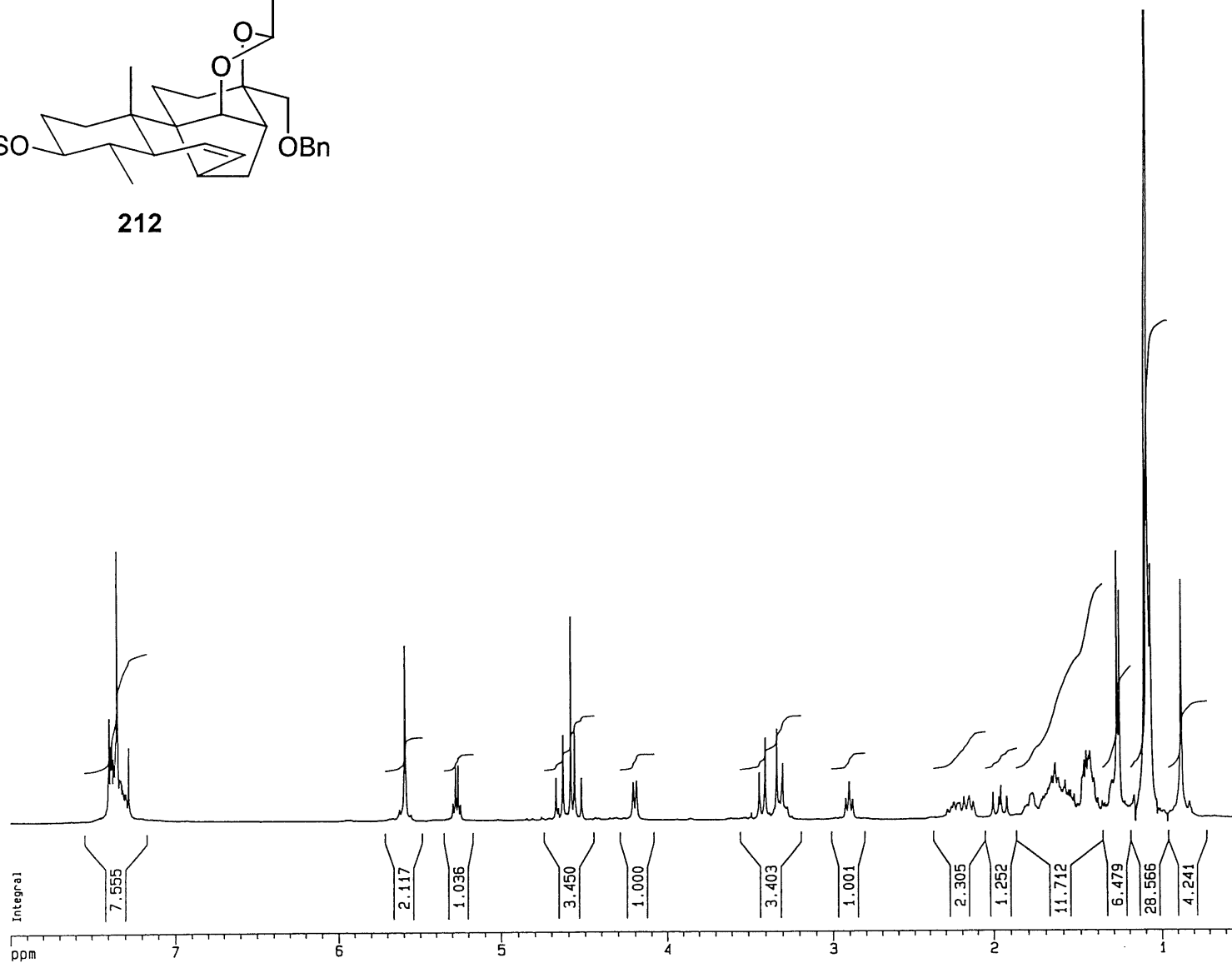
211

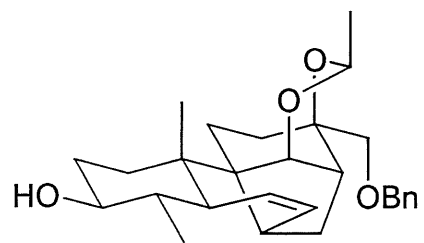




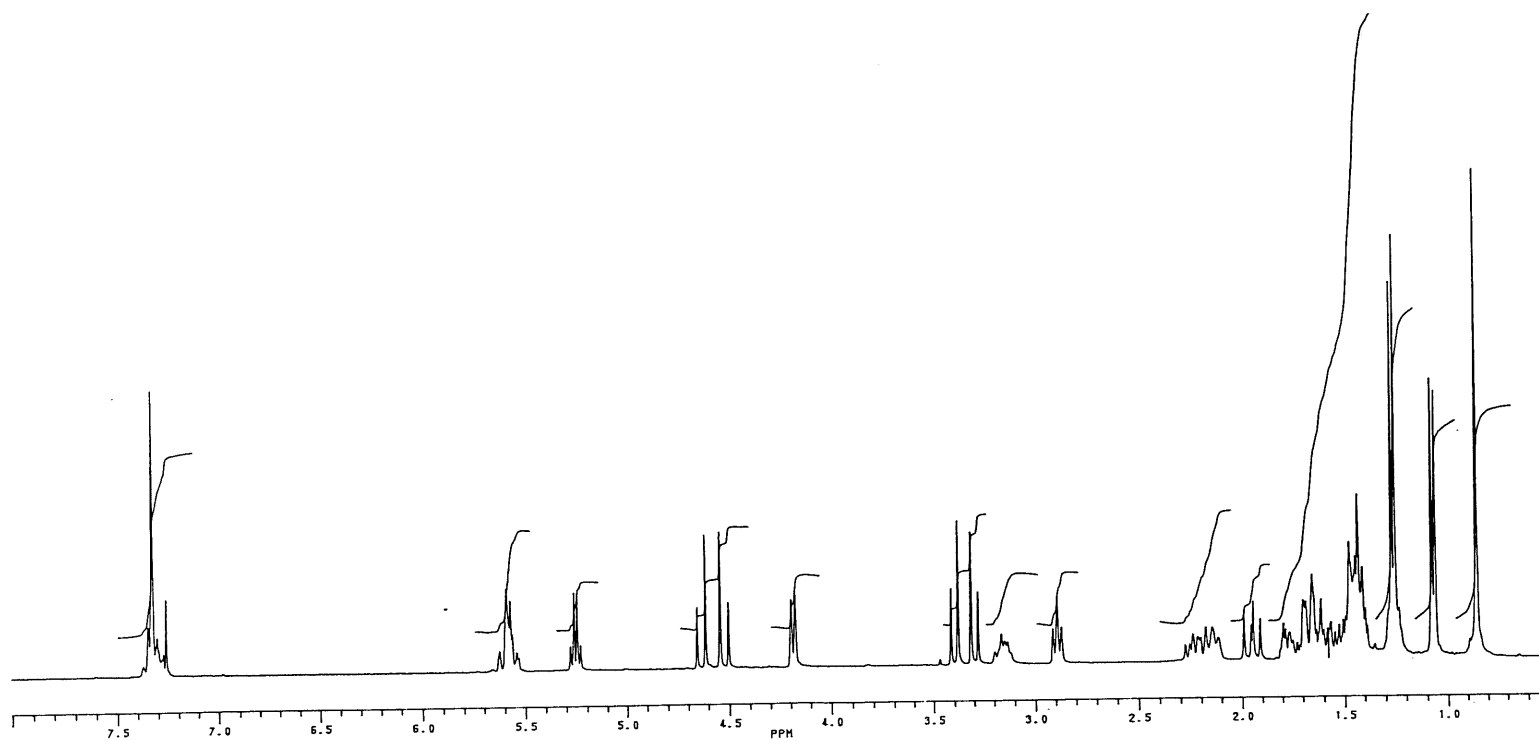


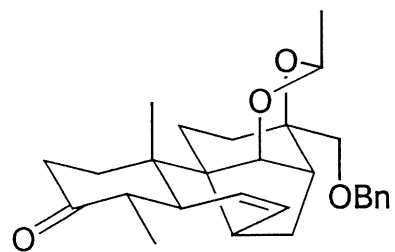
212



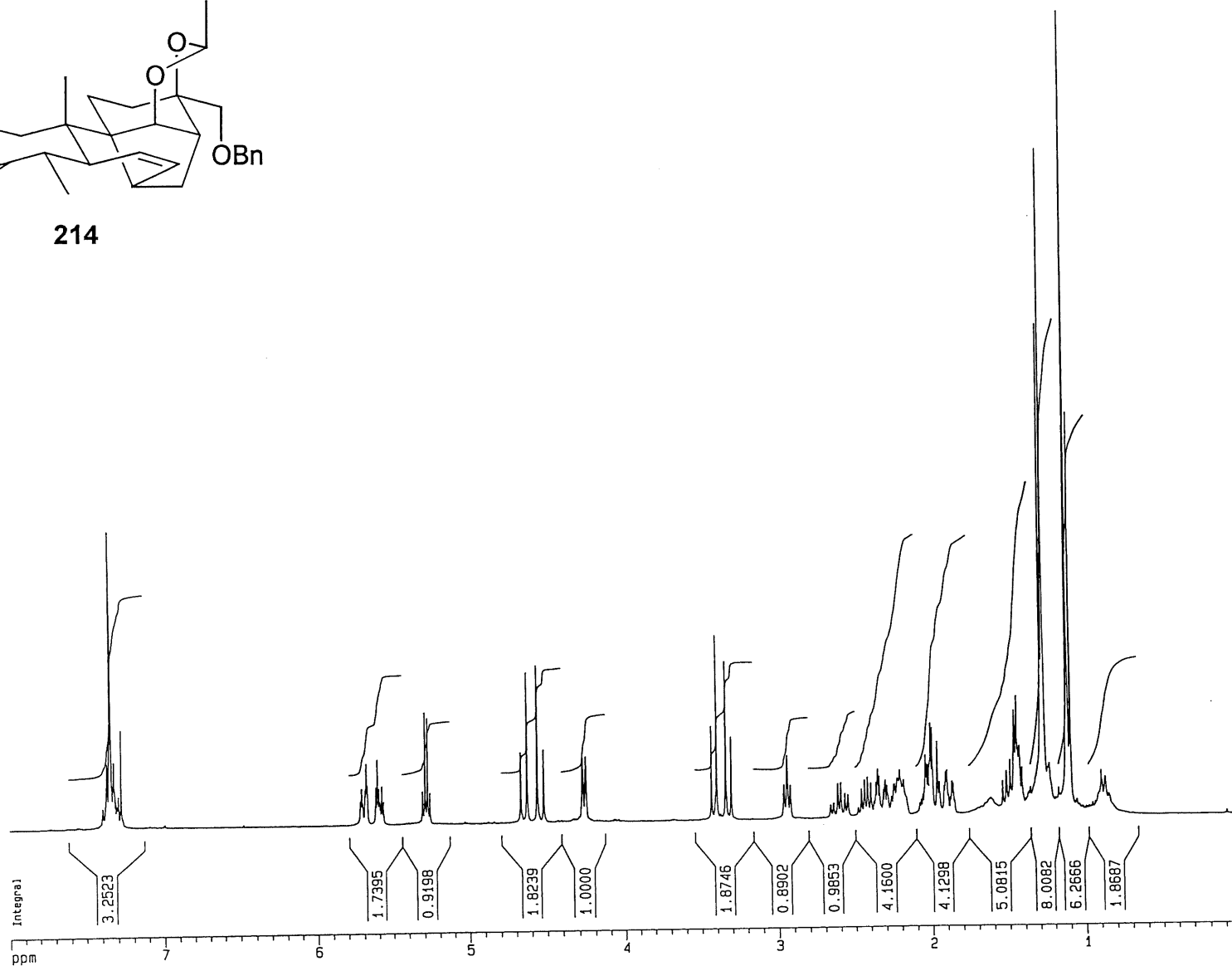


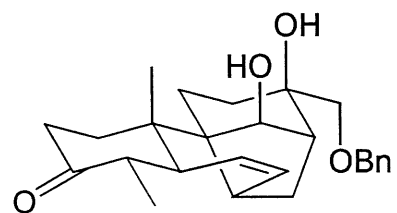
213



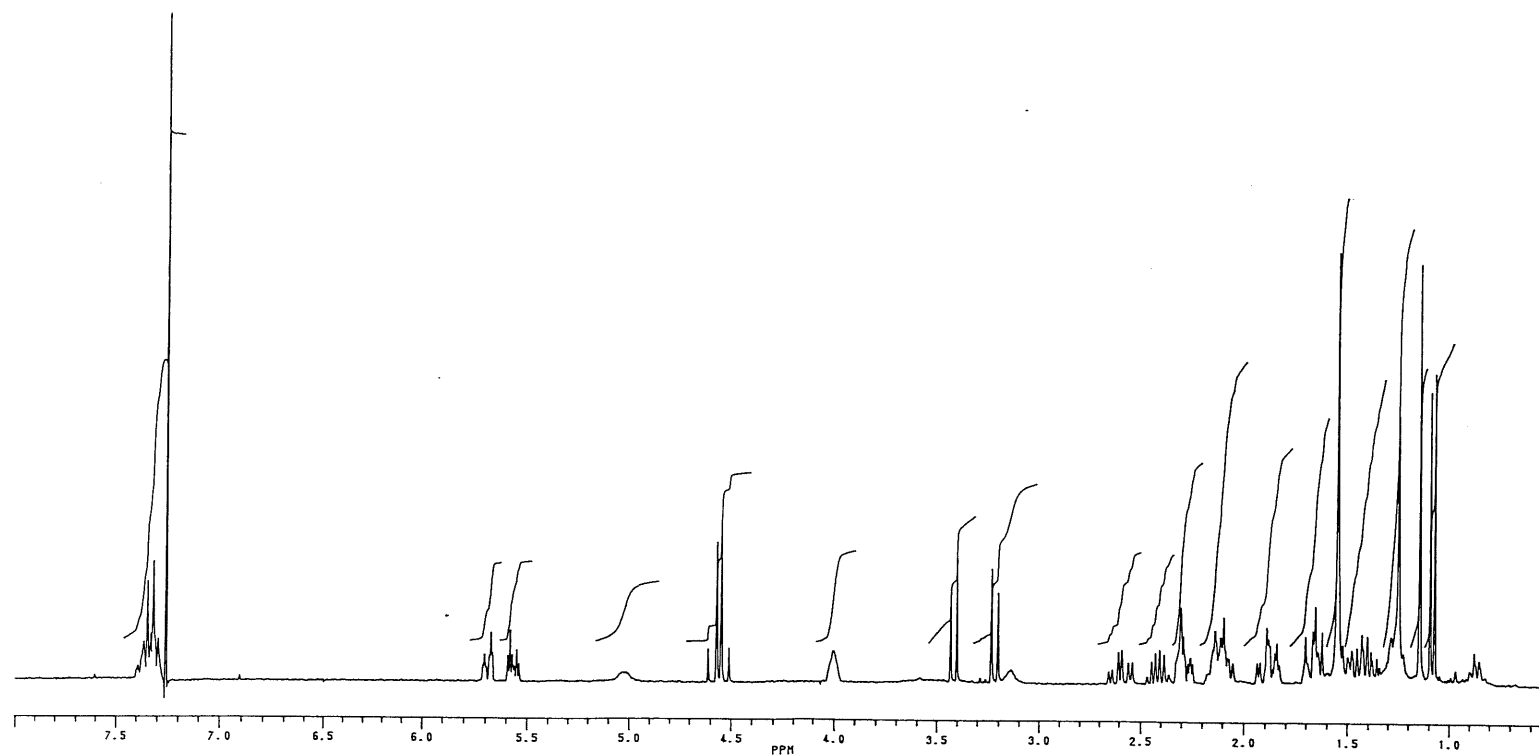


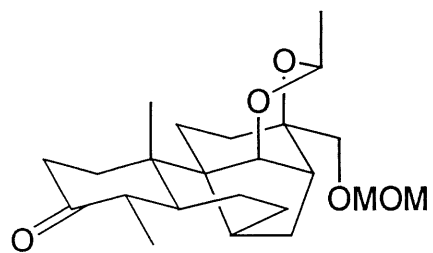
214



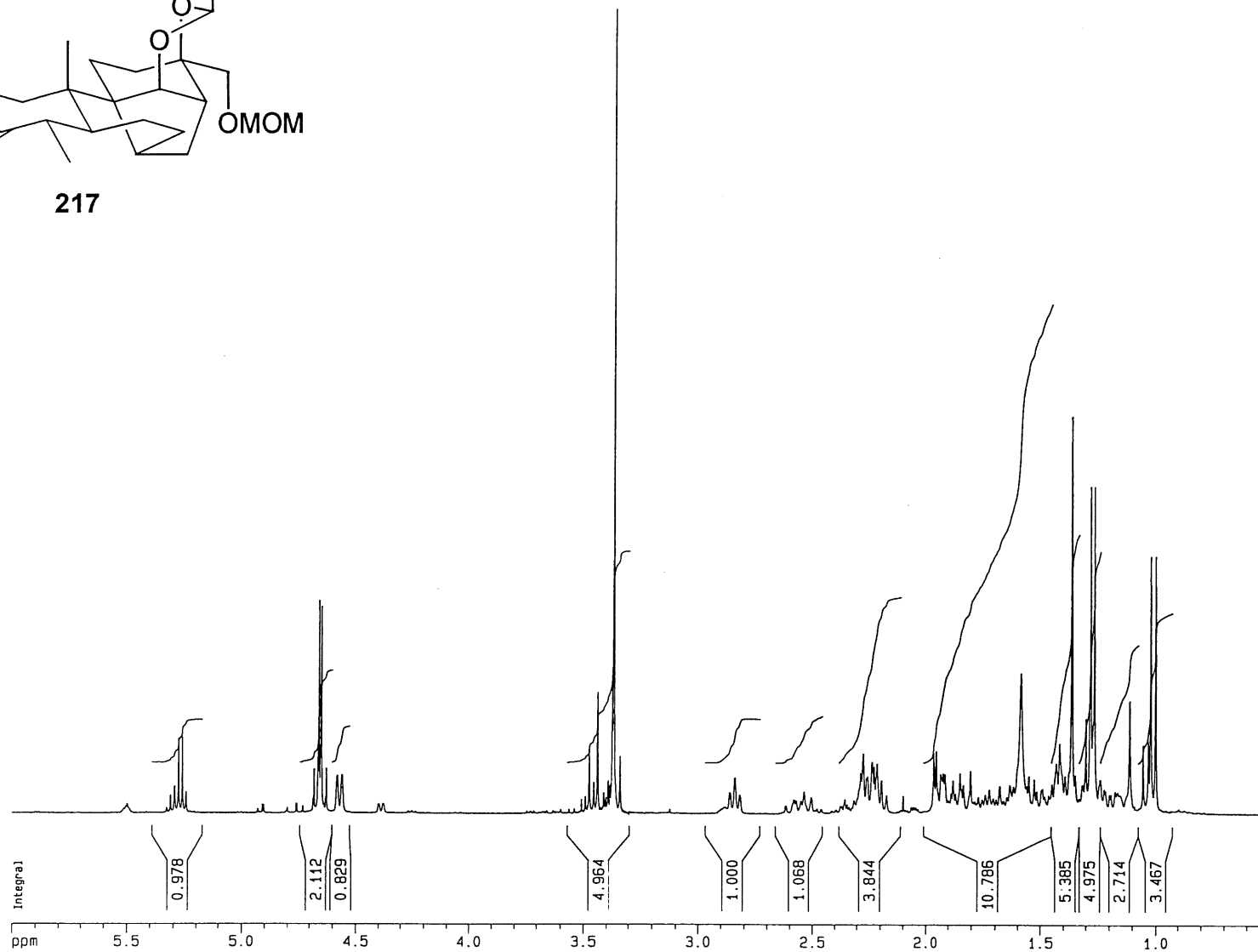


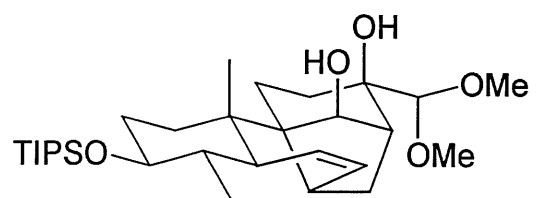
215



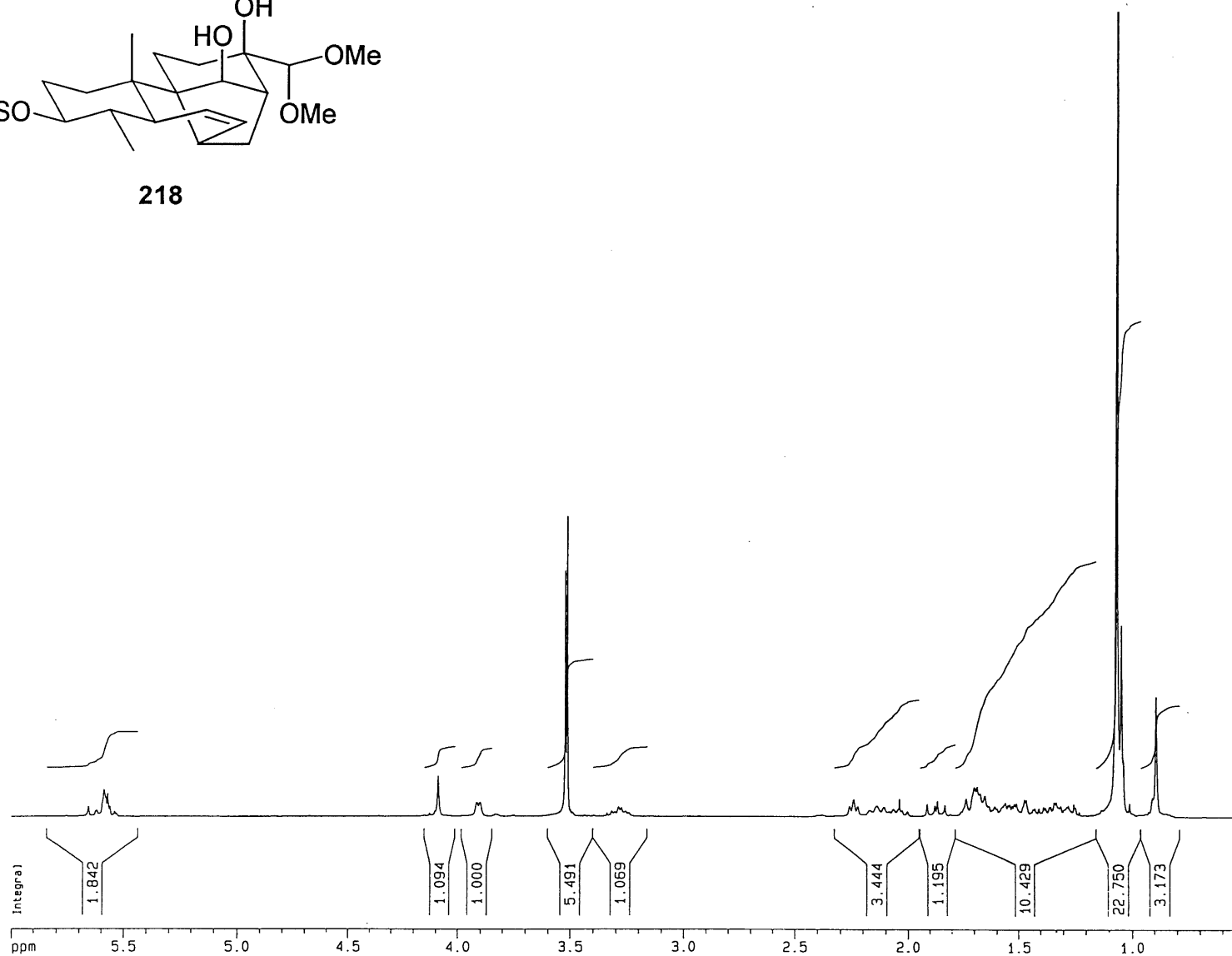


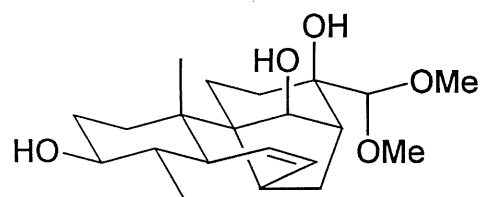
217



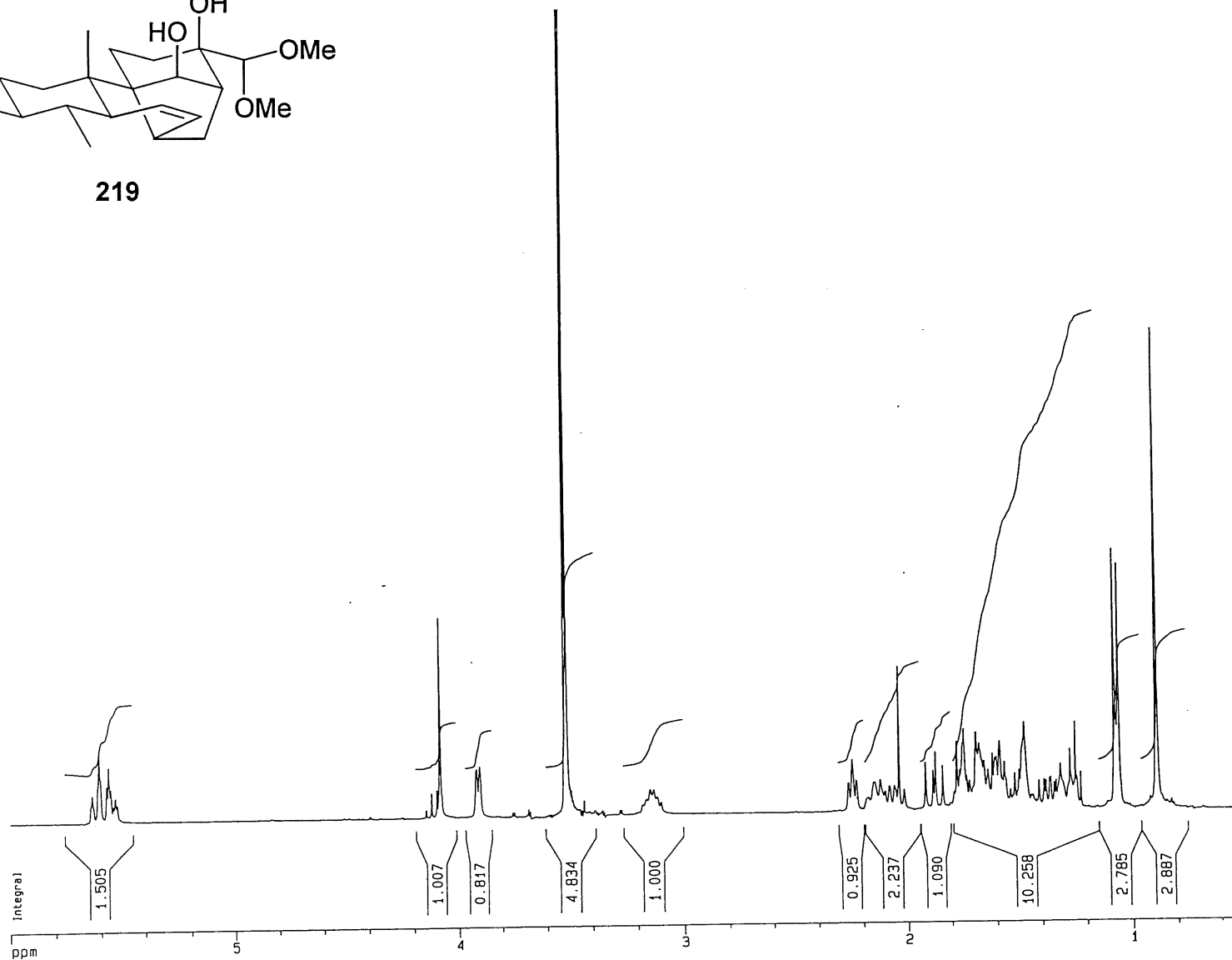


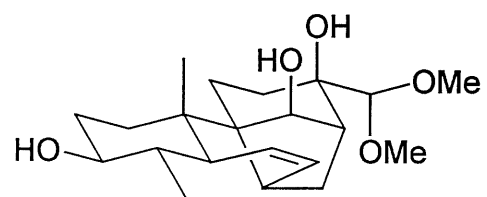
218



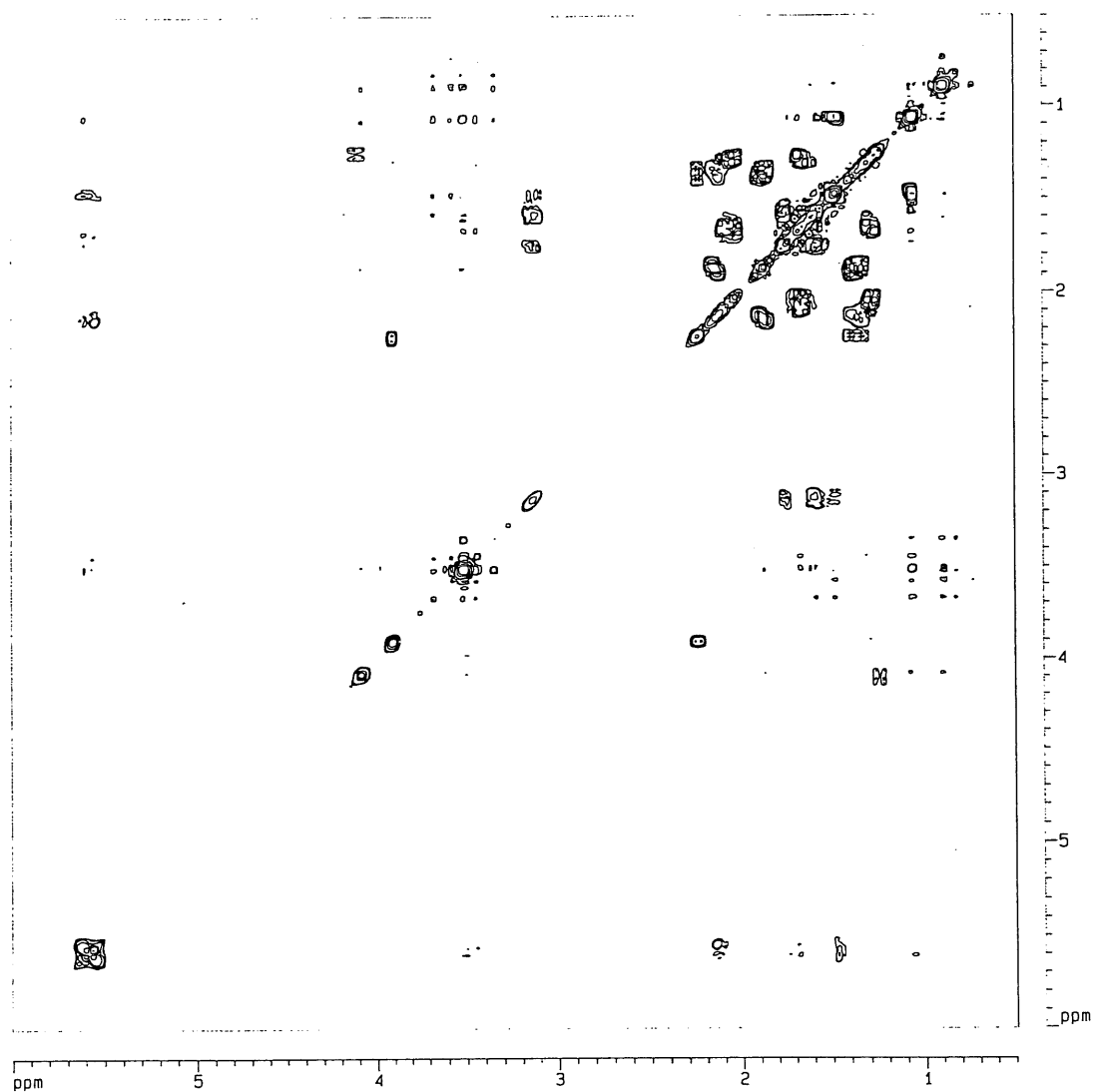


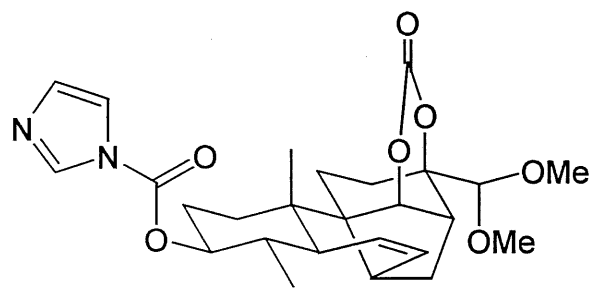
219



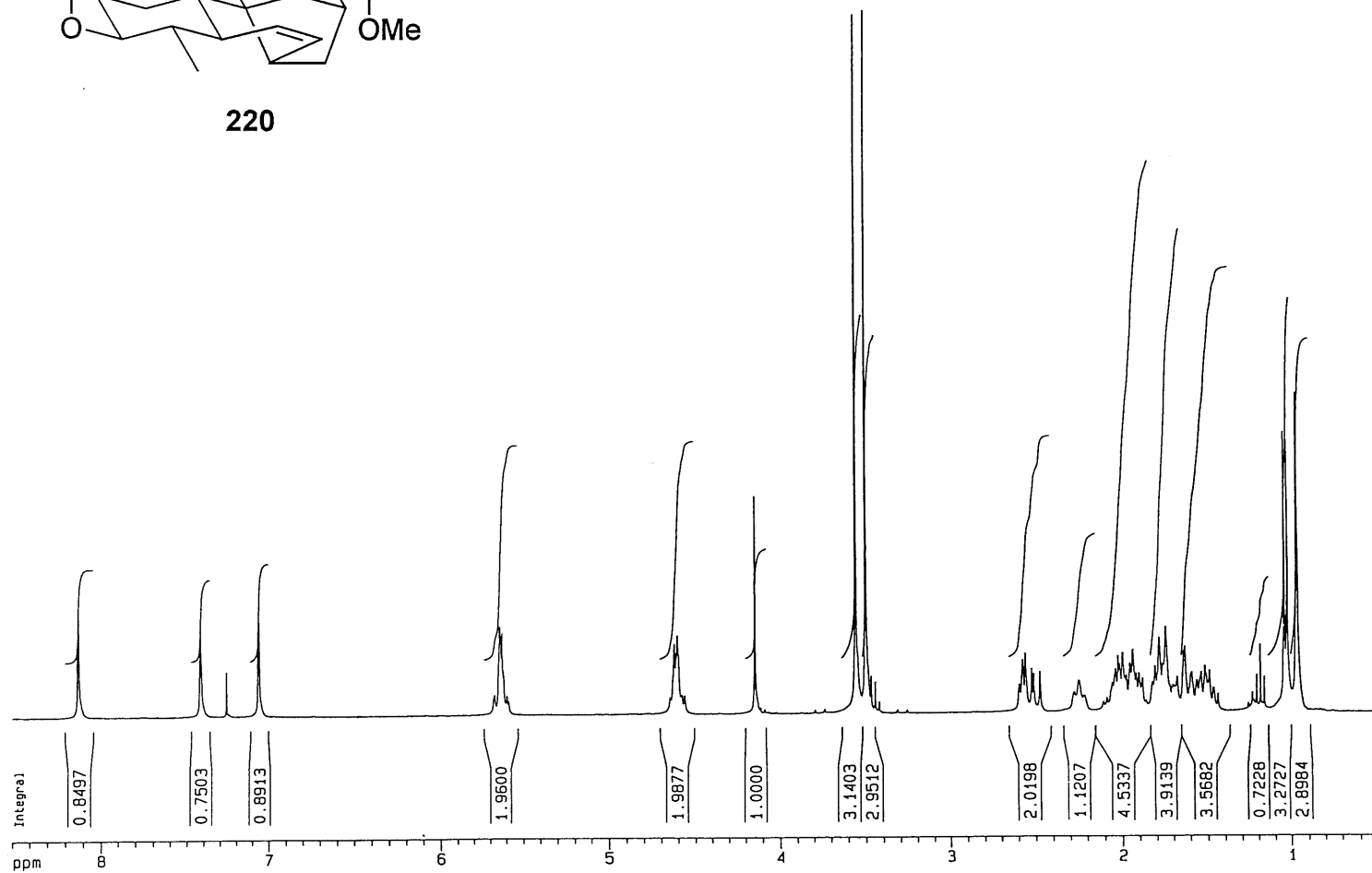


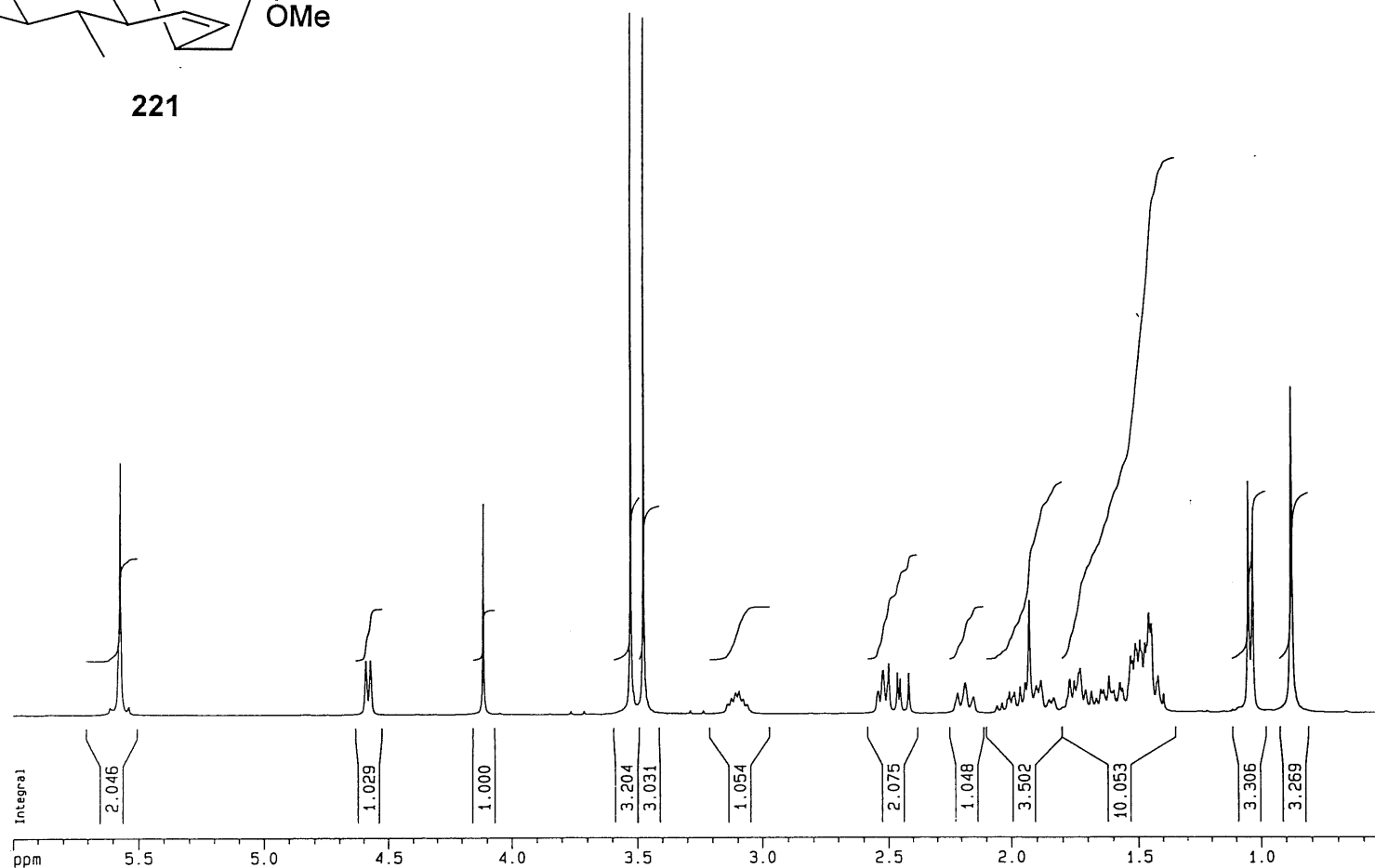
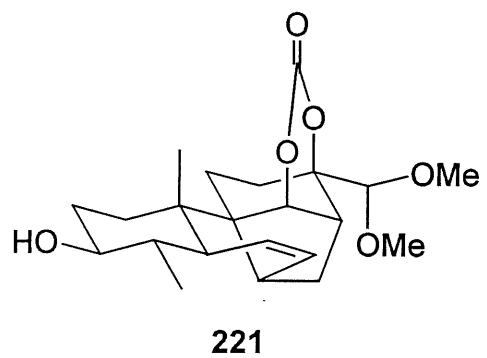
219

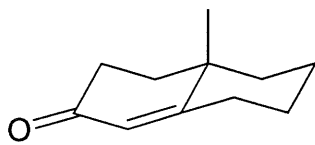




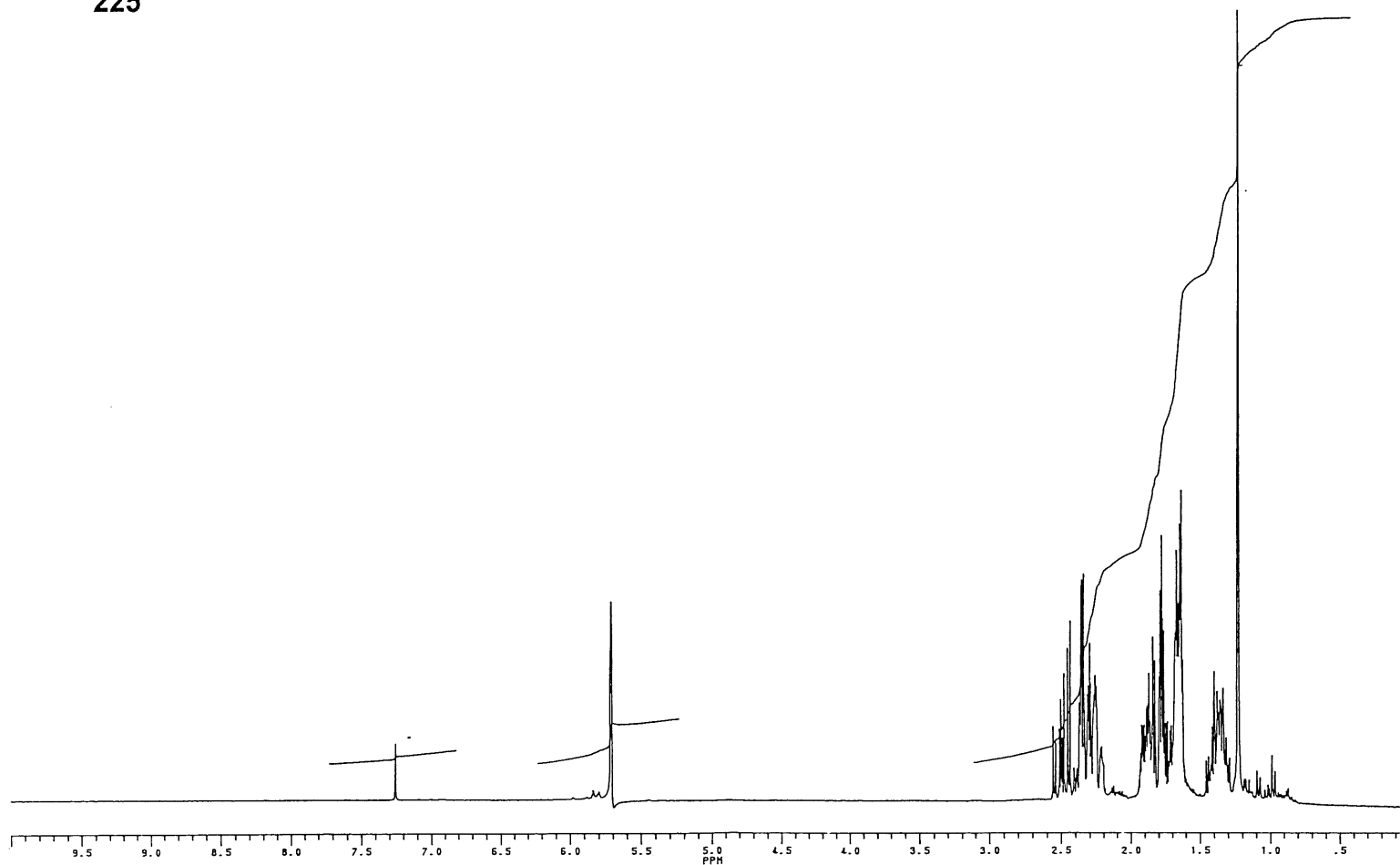
220

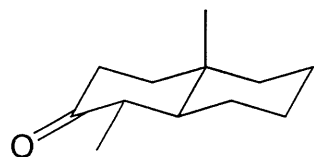




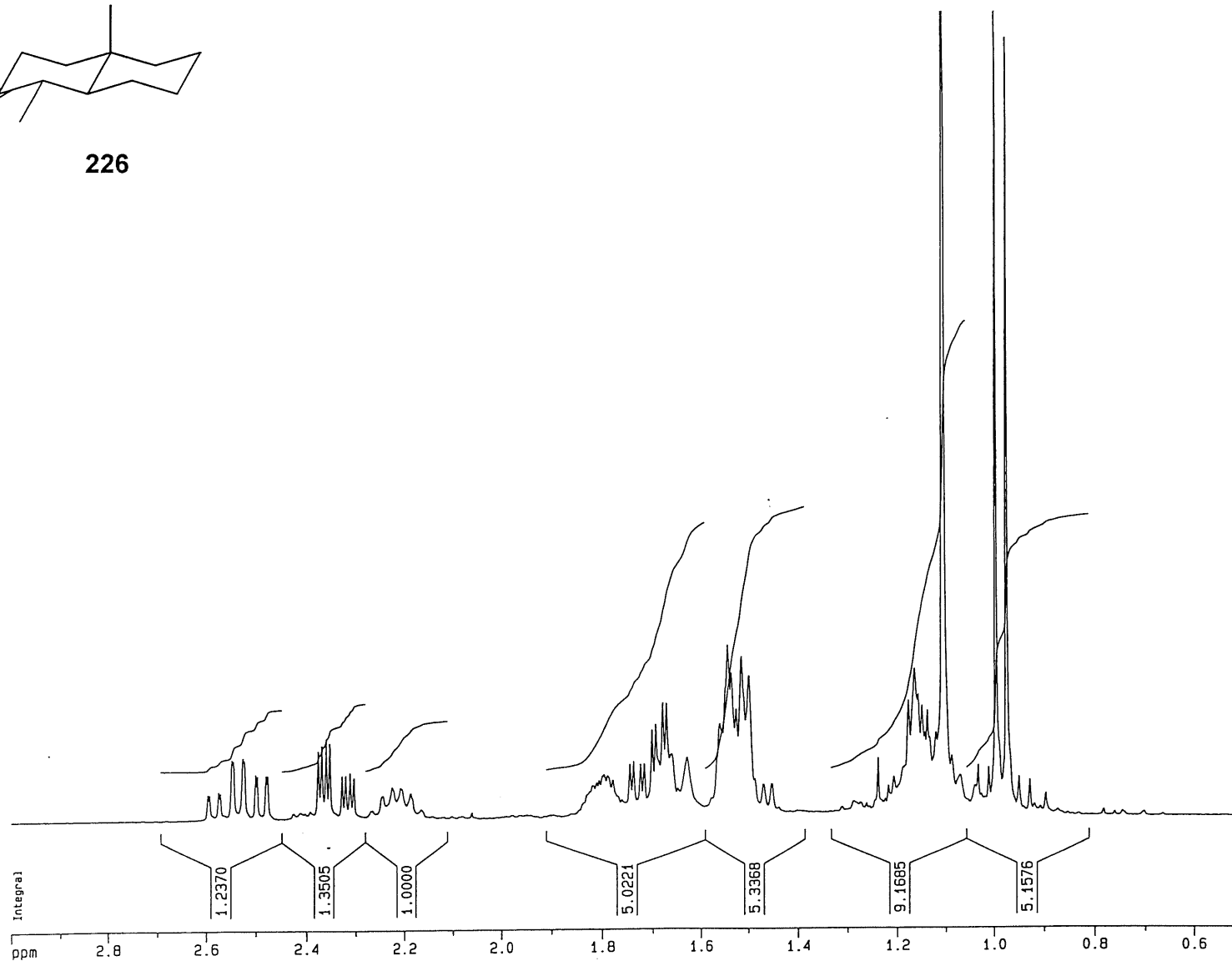


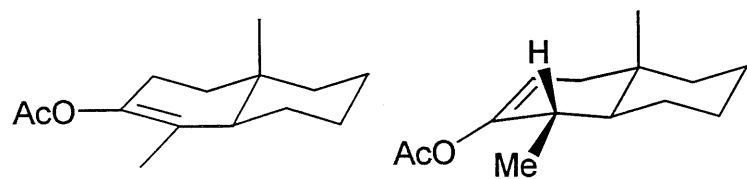
225



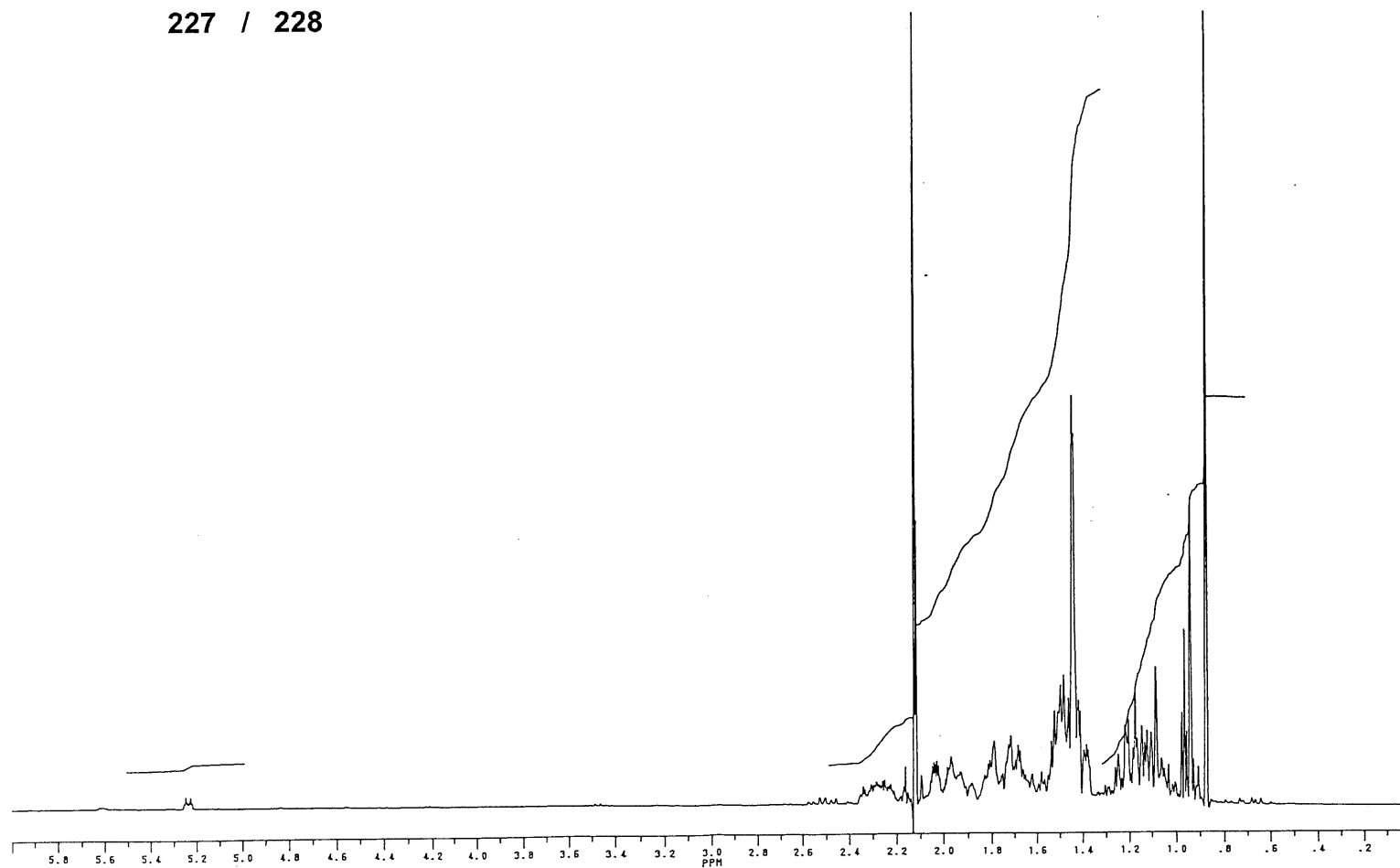


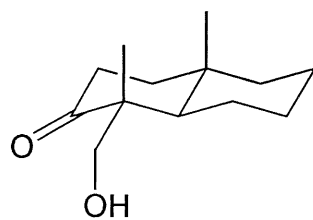
226



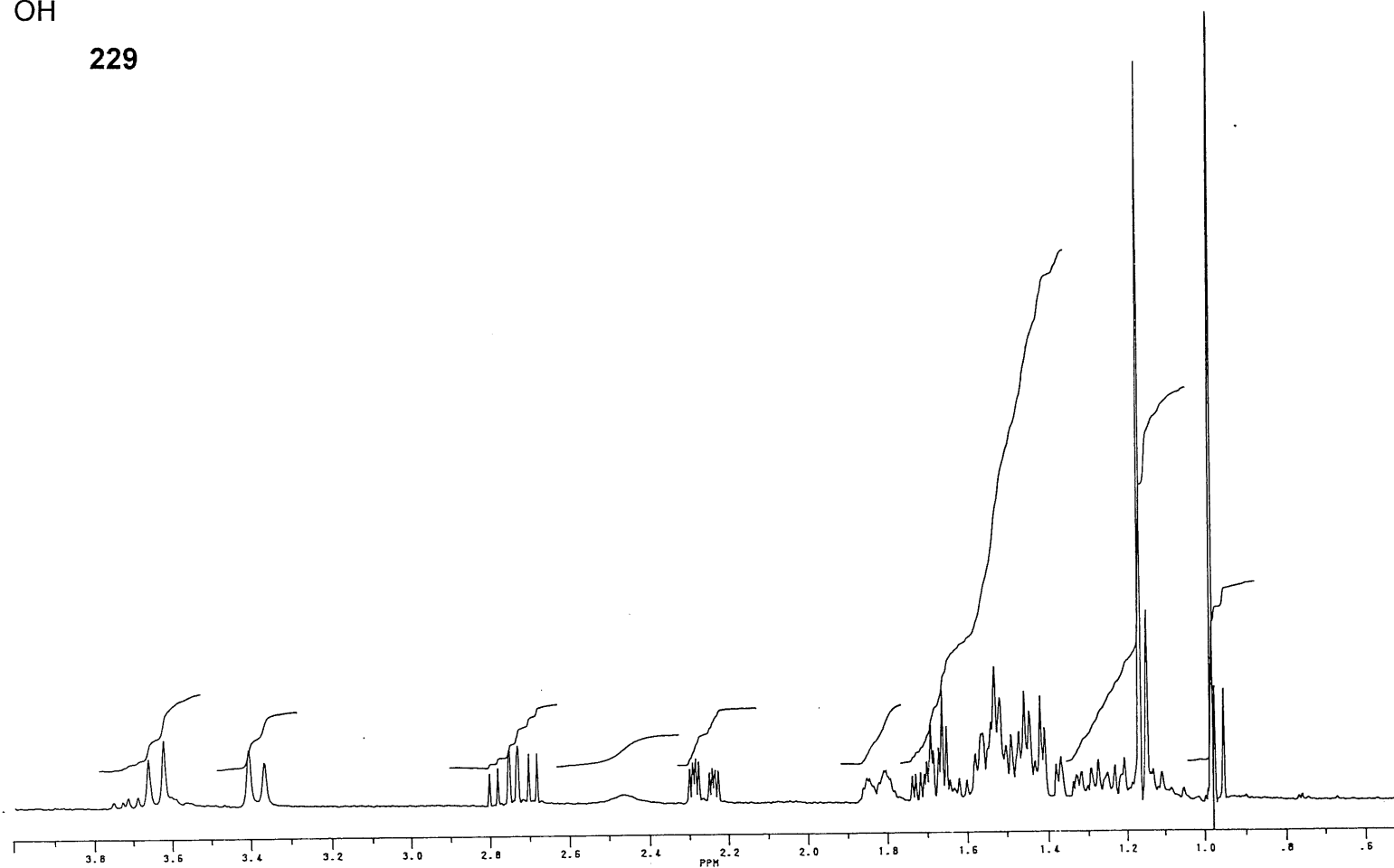


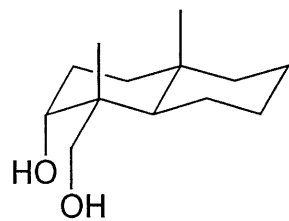
227 / 228



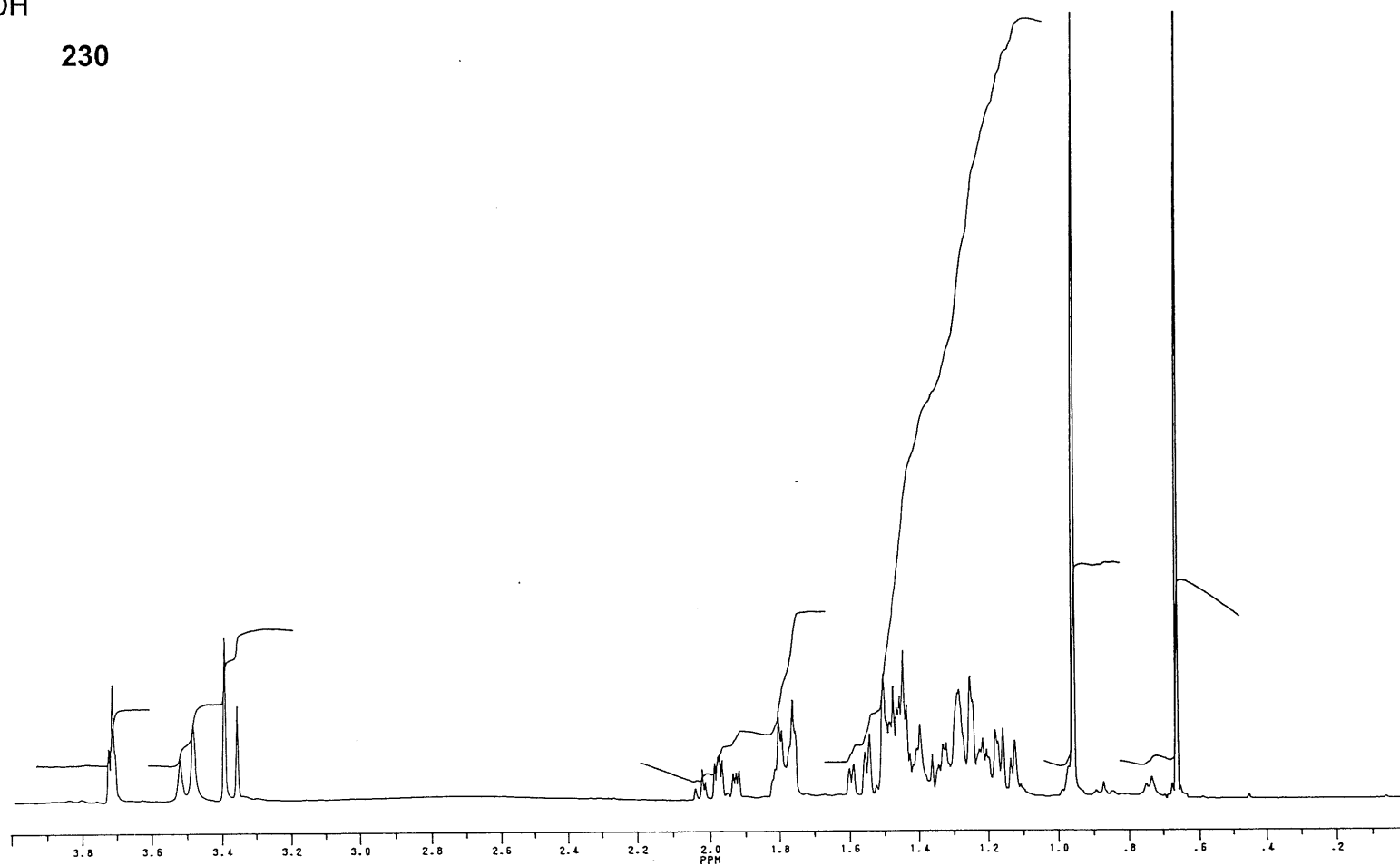


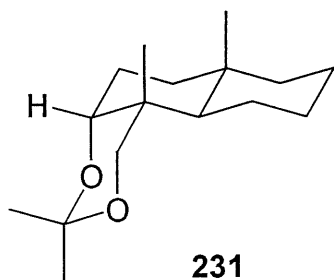
229



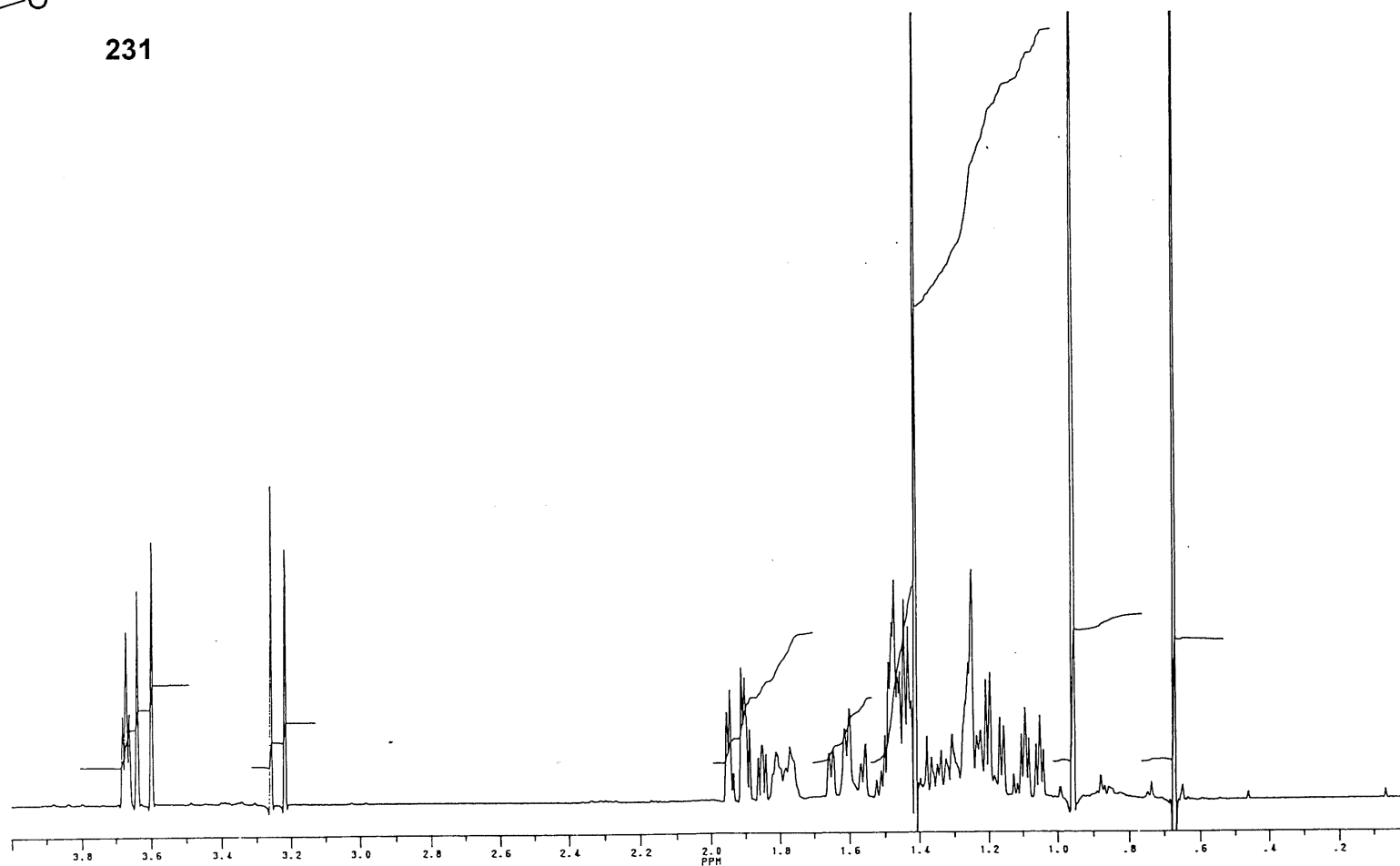


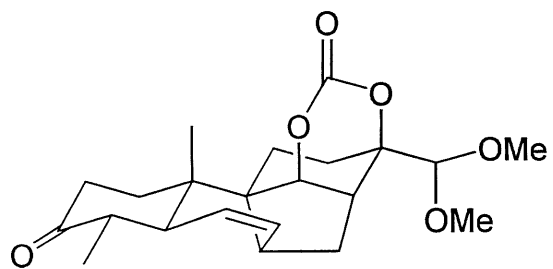
230



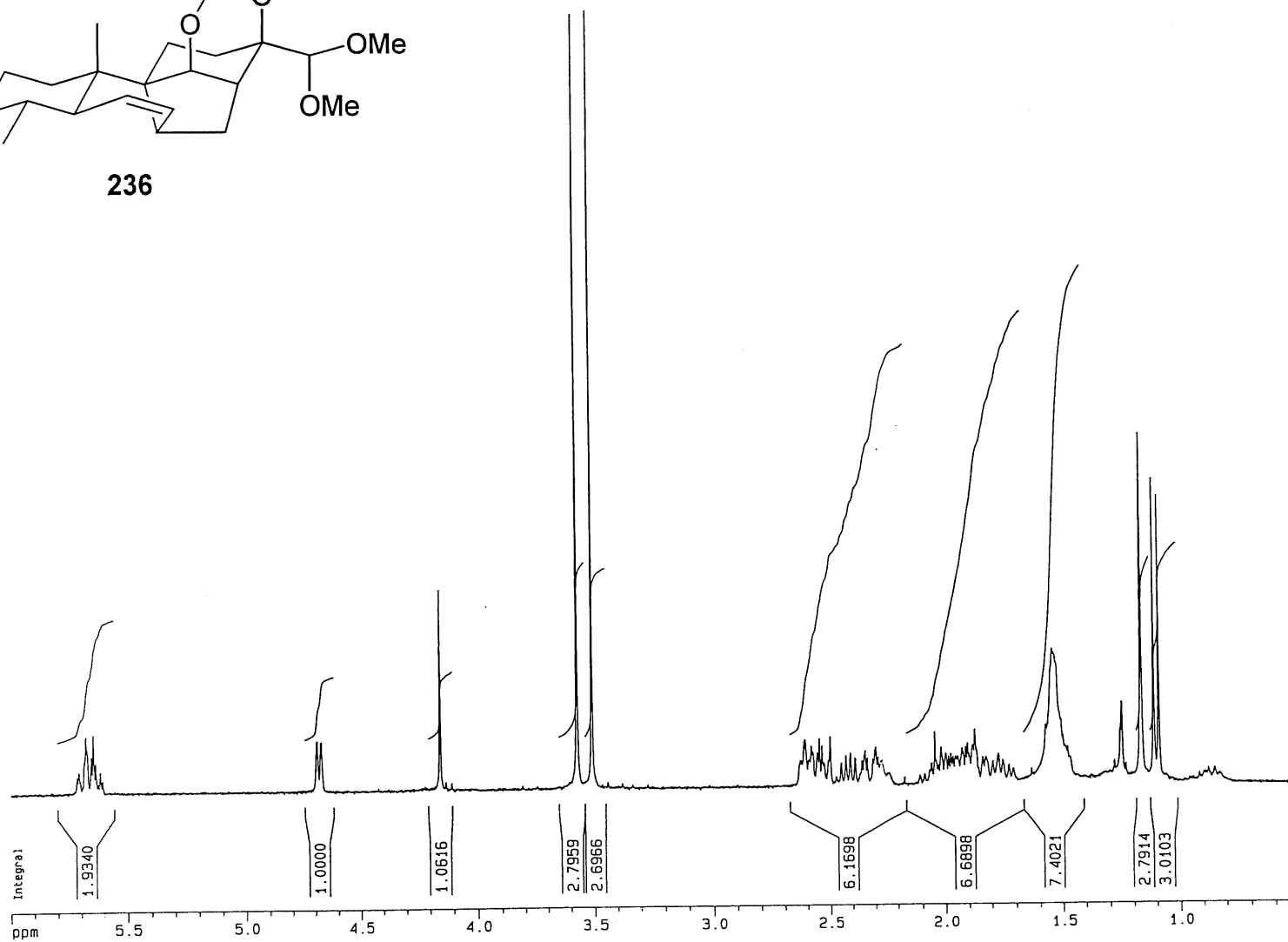


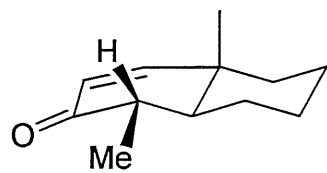
231



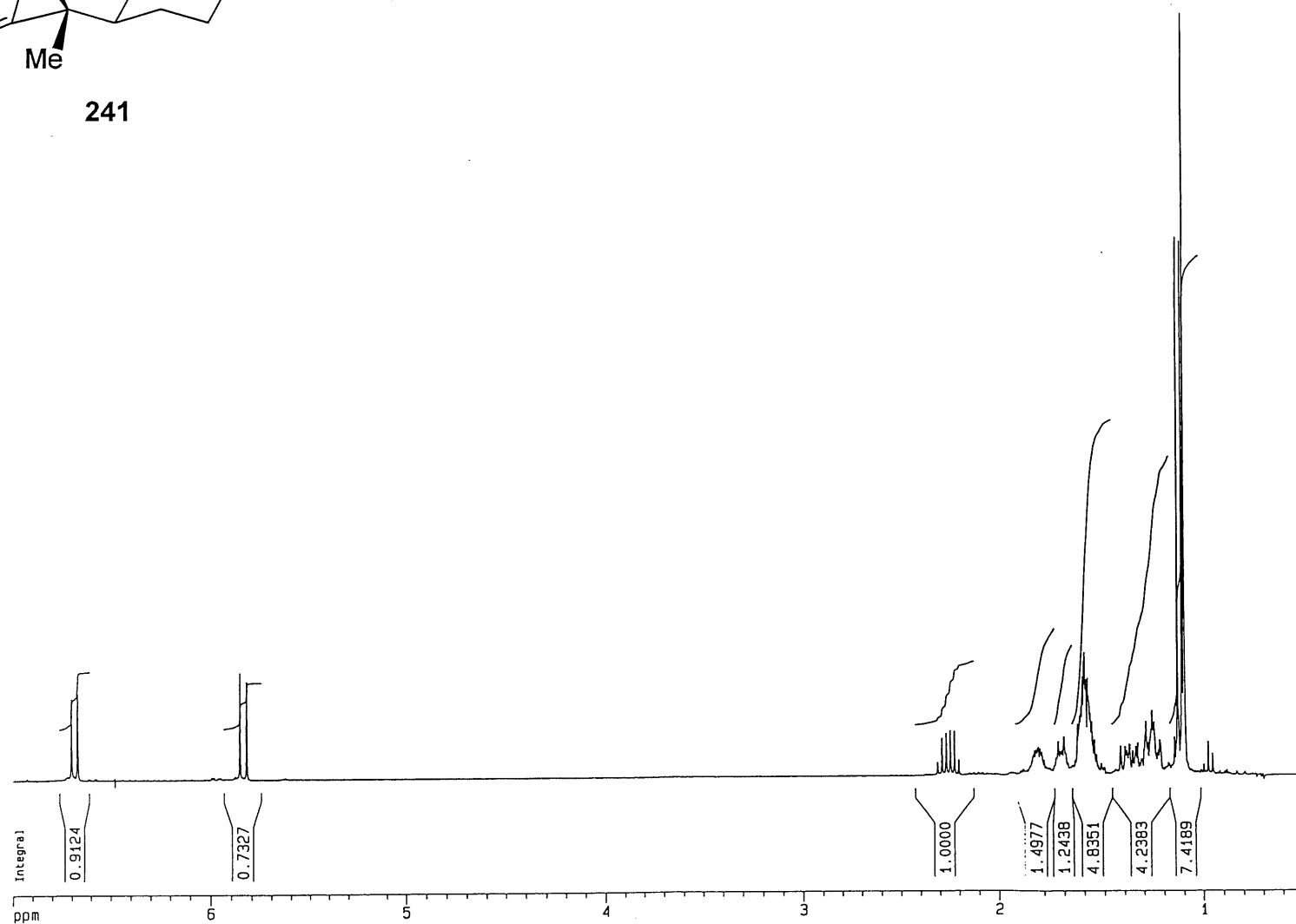


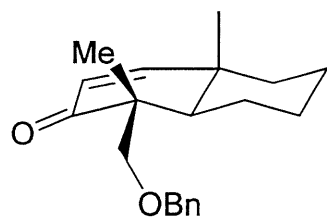
236



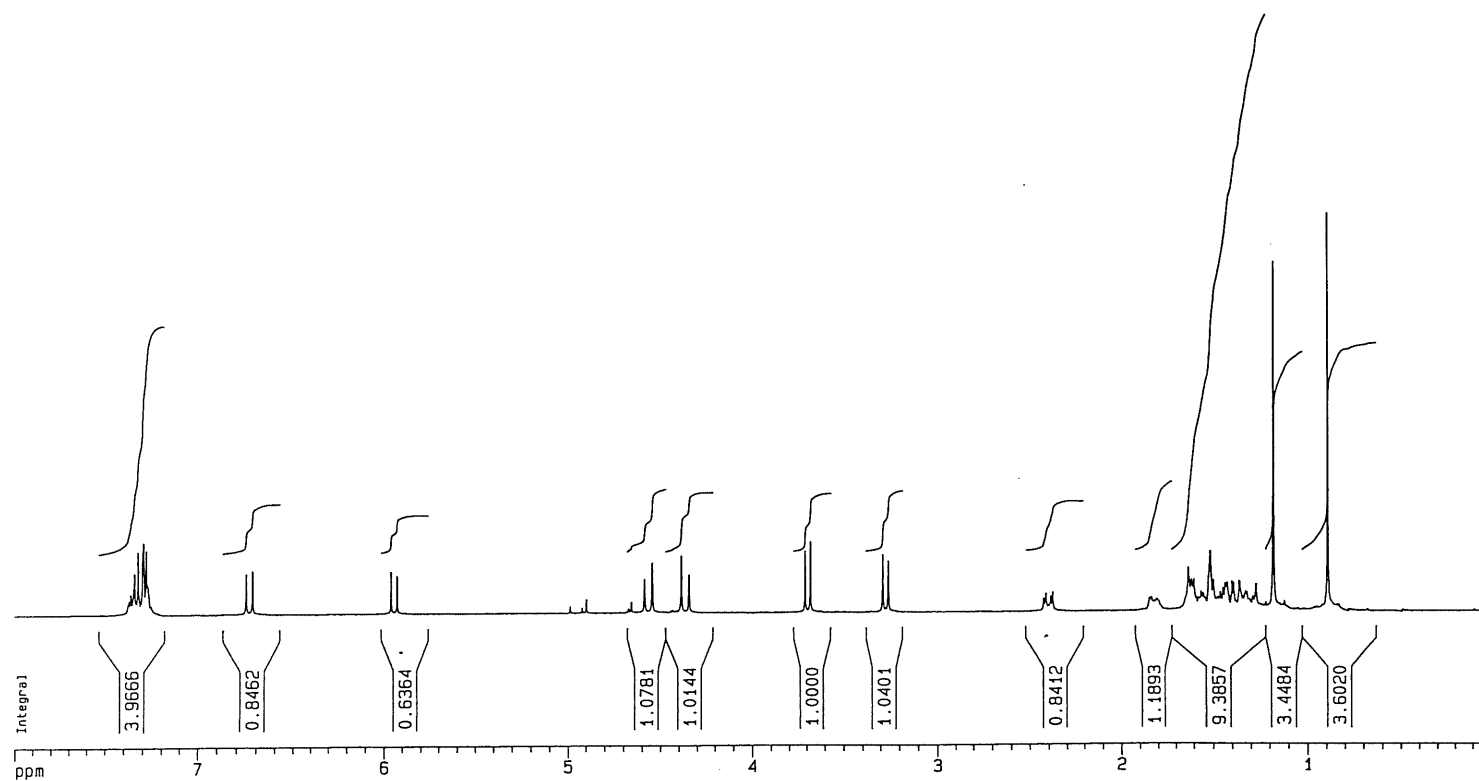


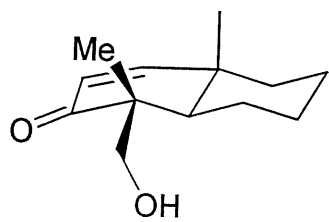
241



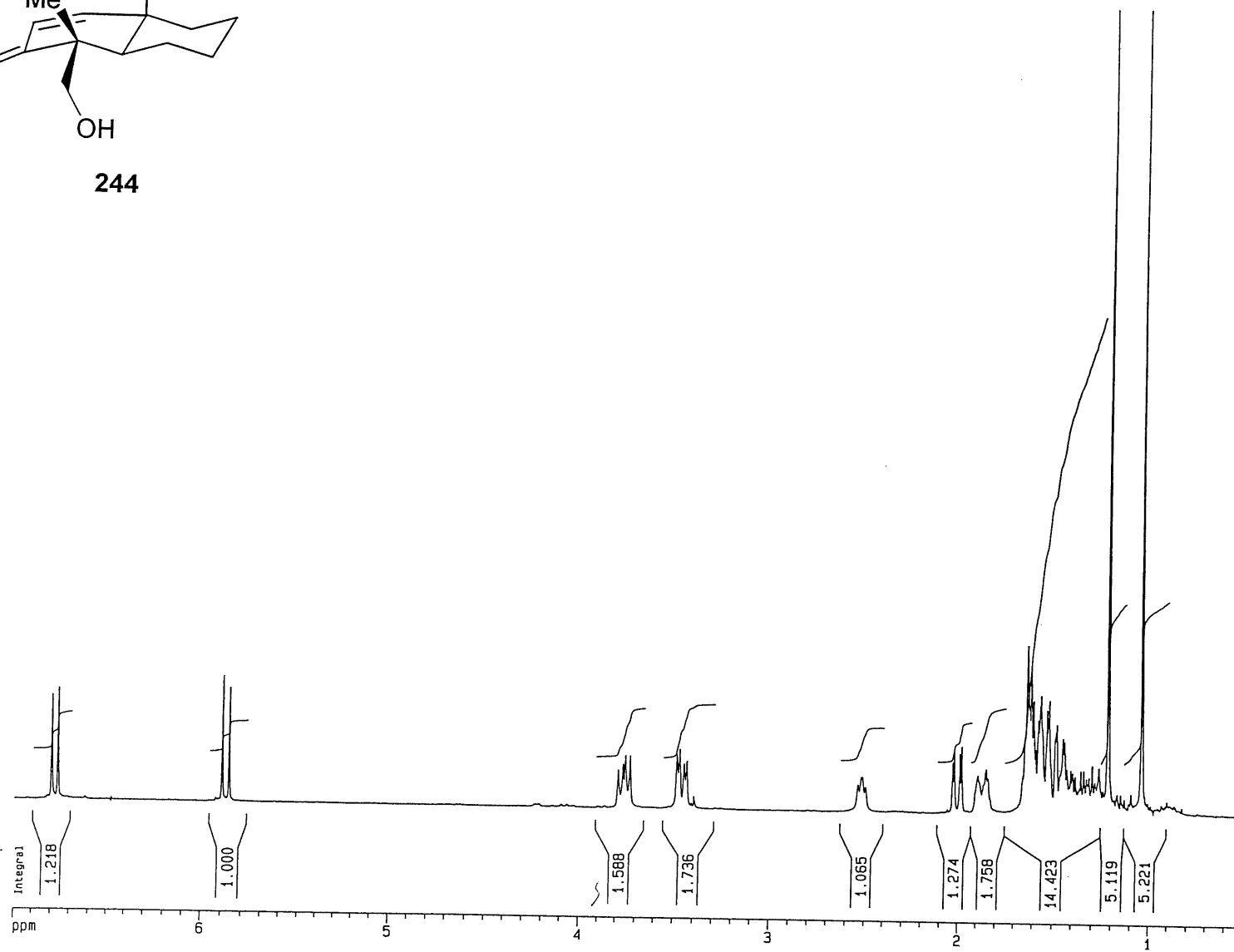


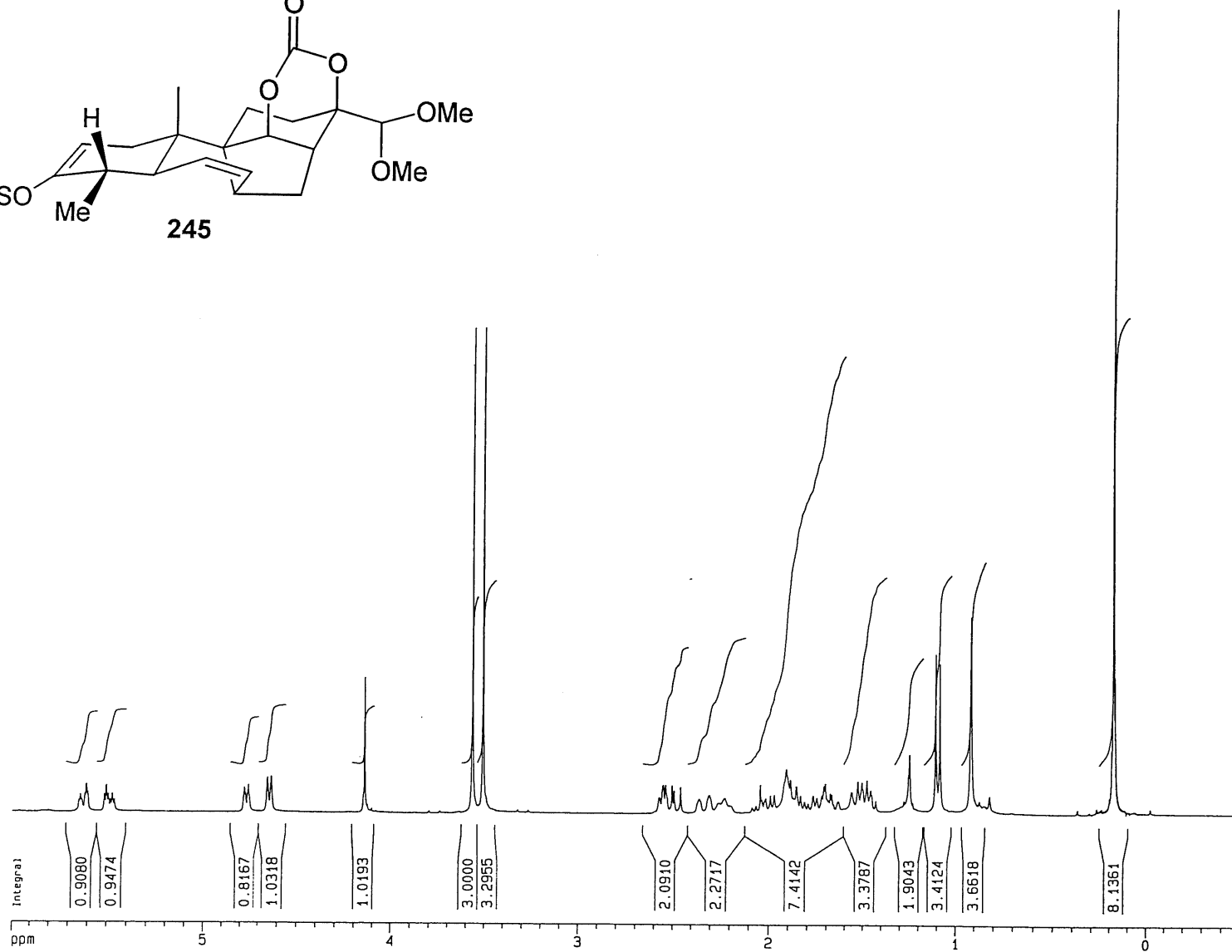
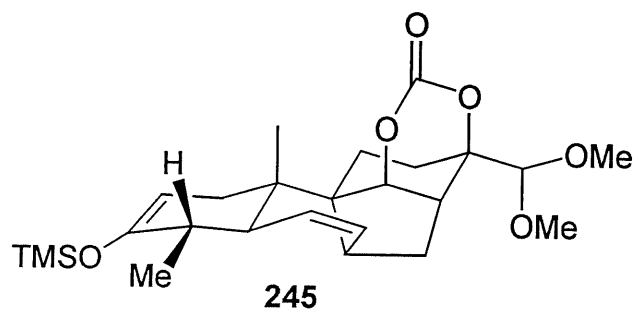
243

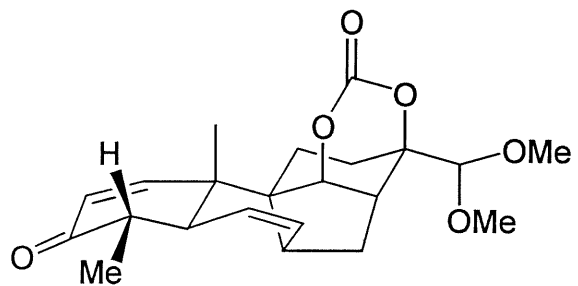




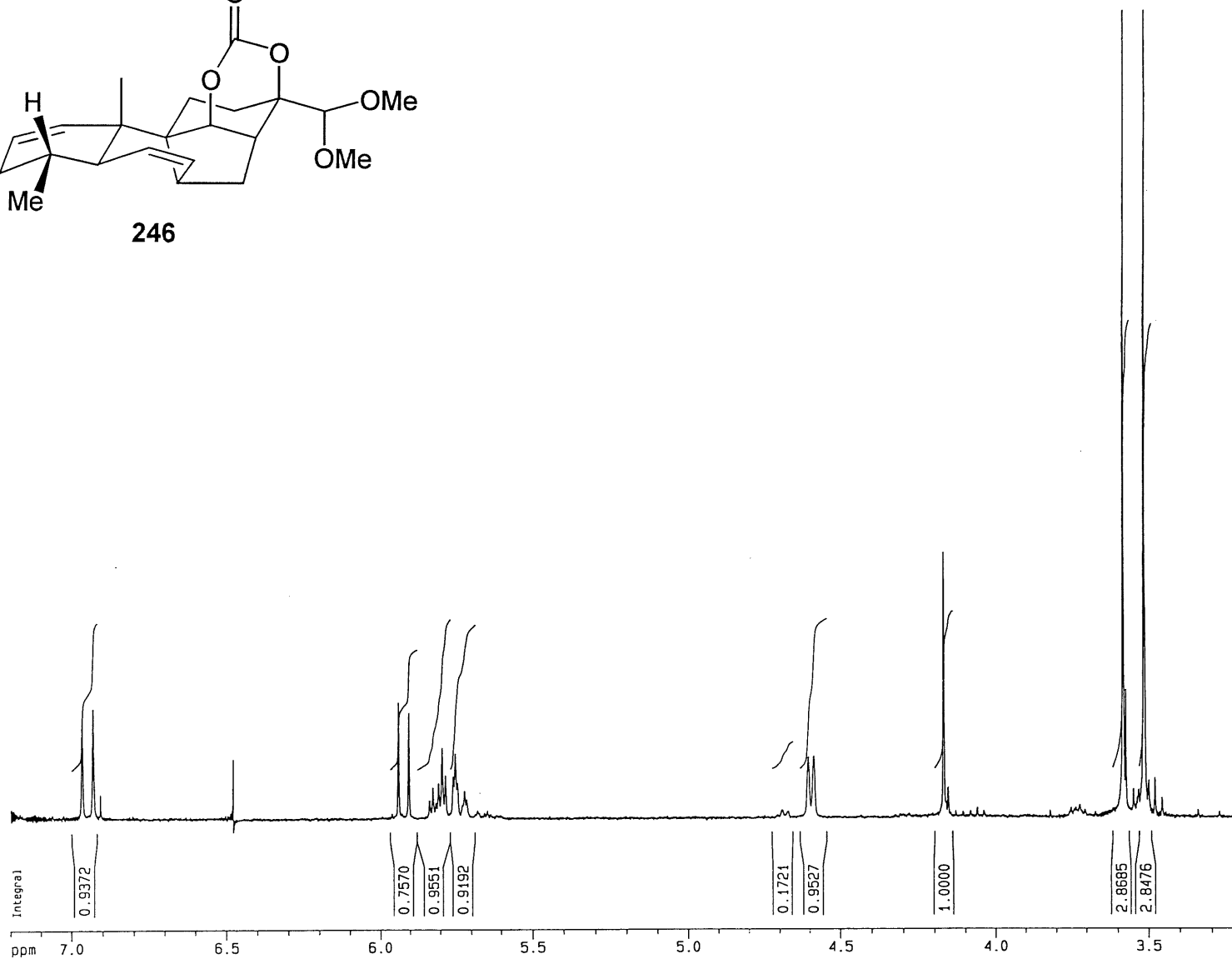
244

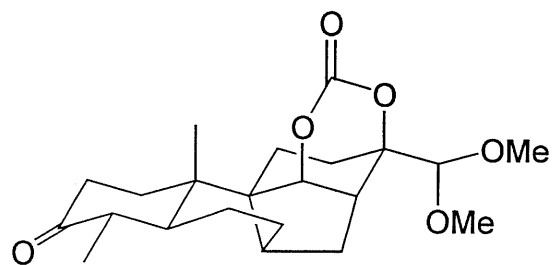




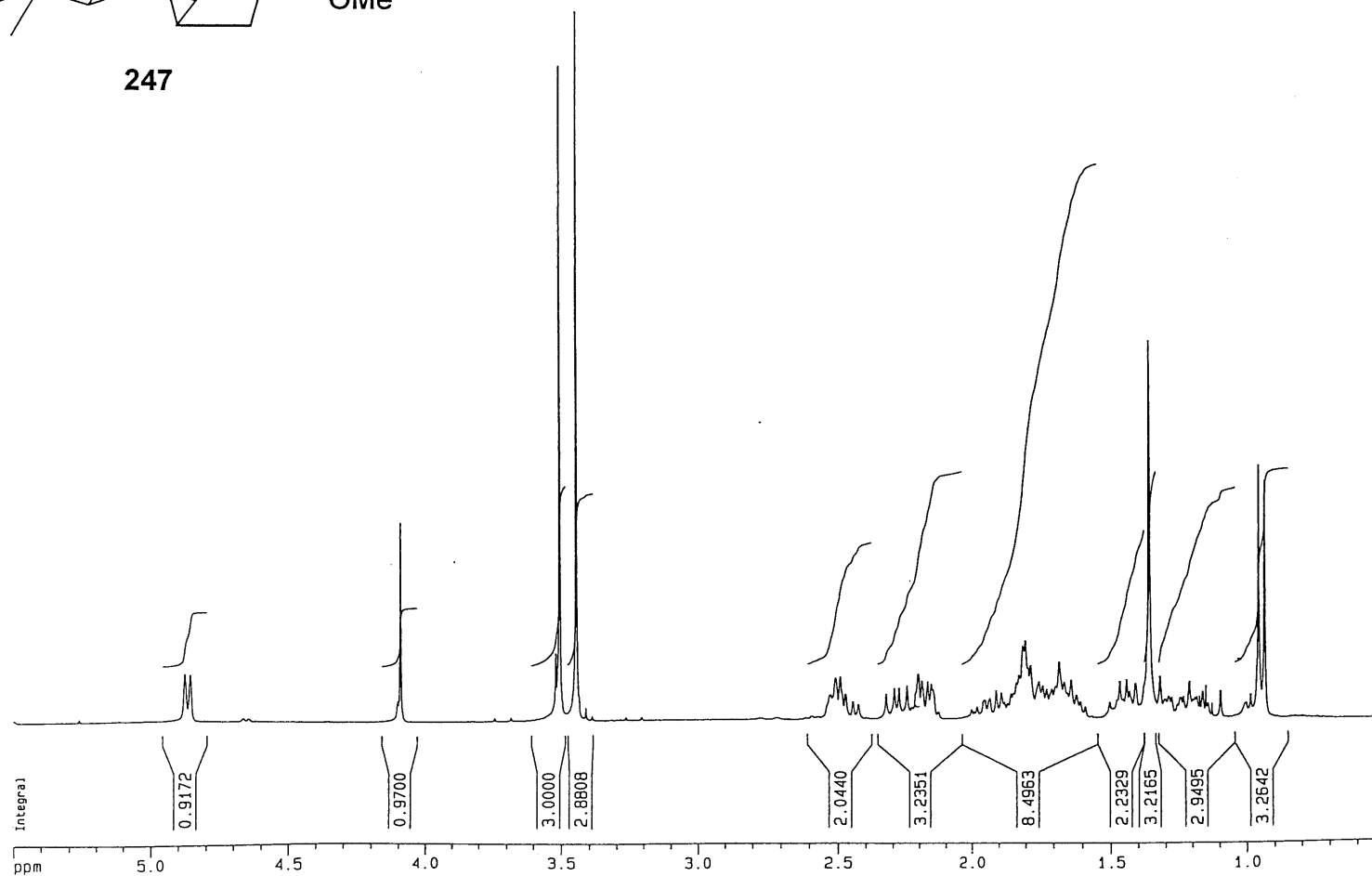


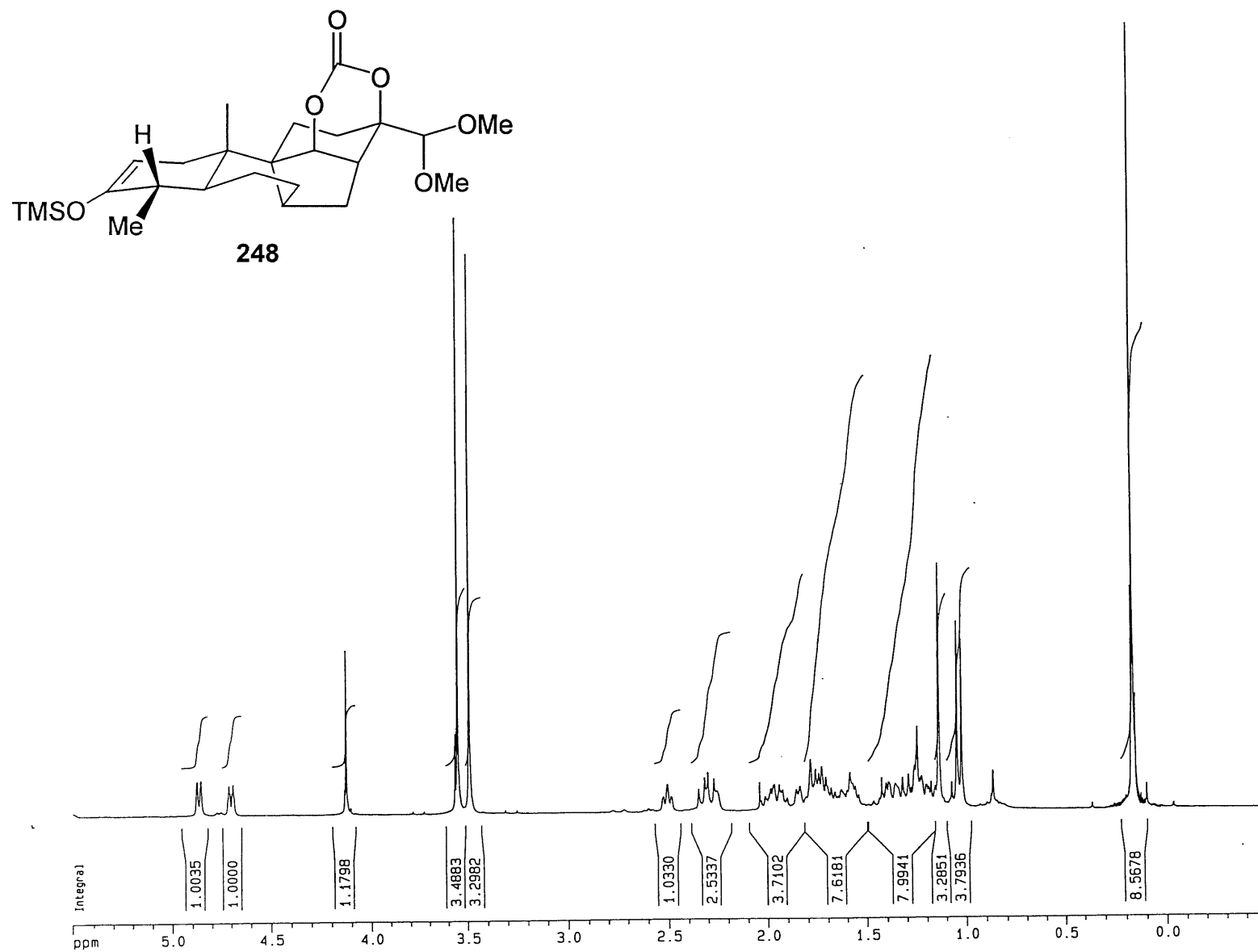
246

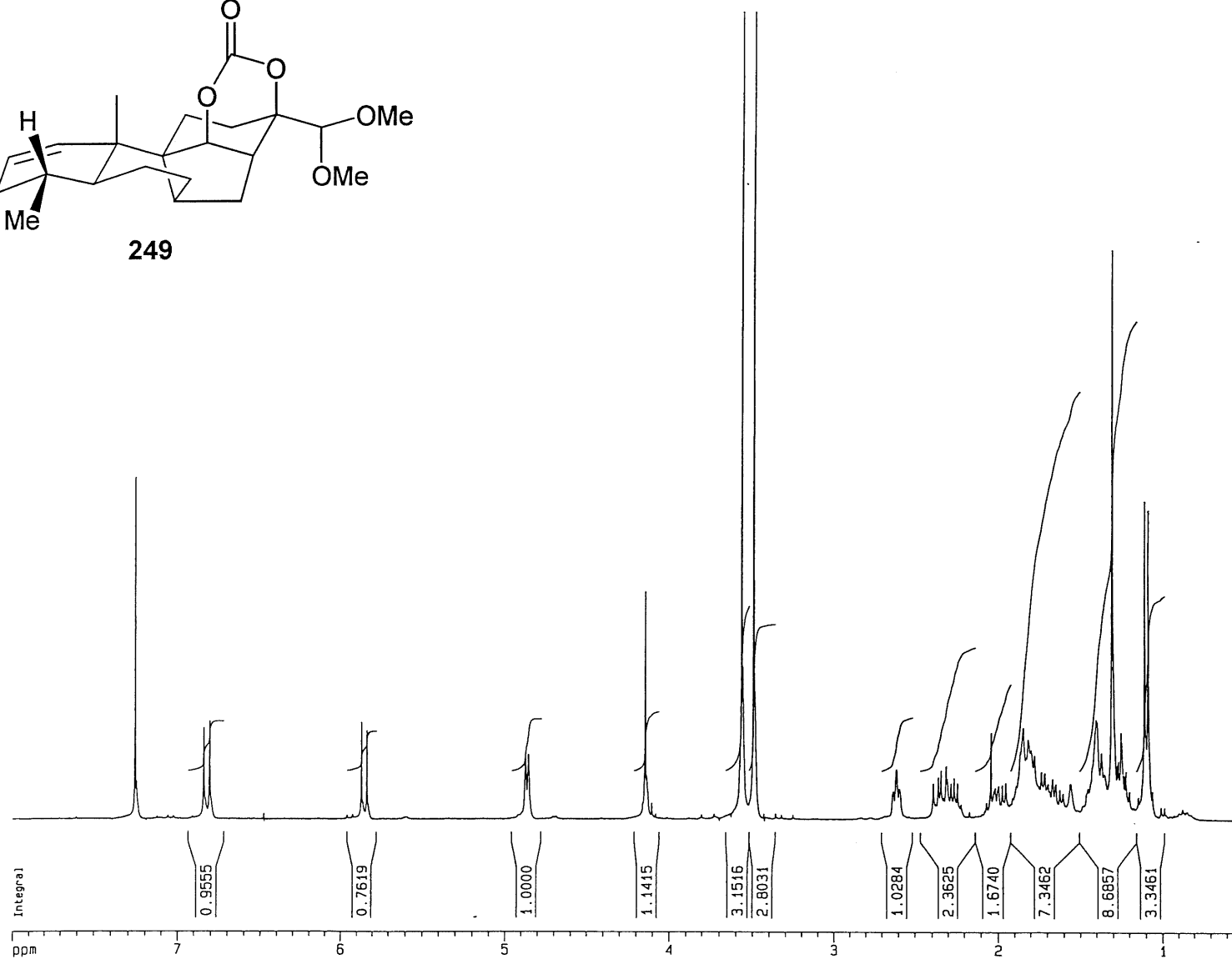
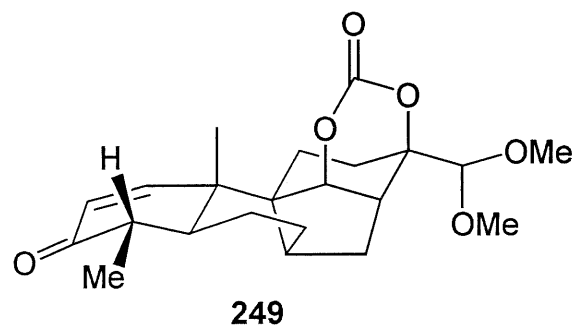


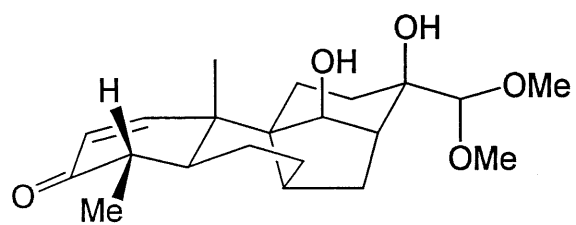


247

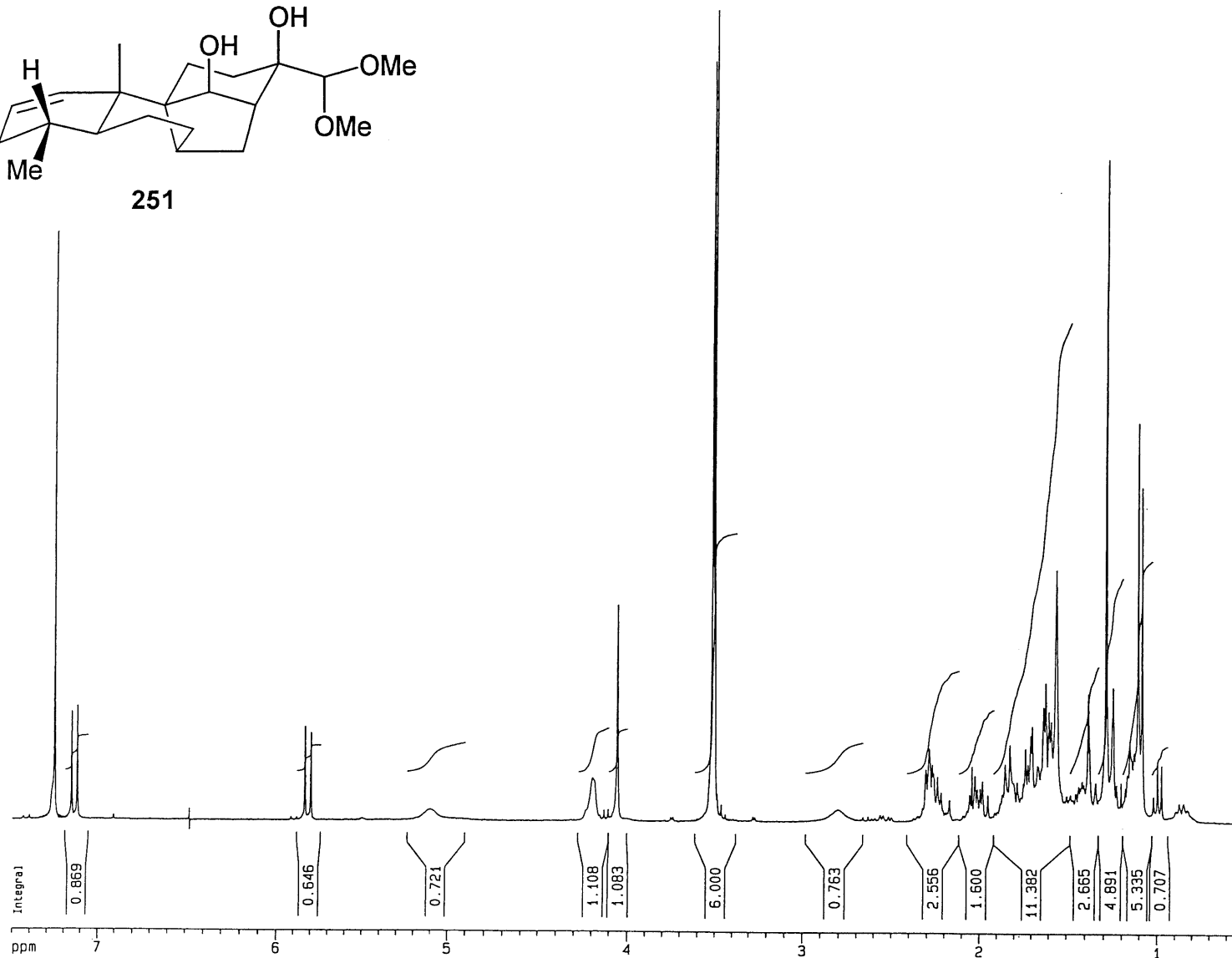


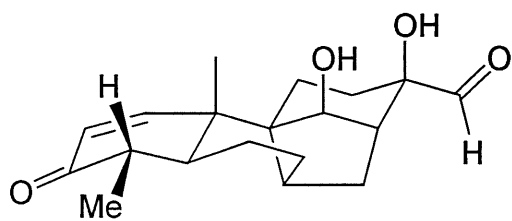




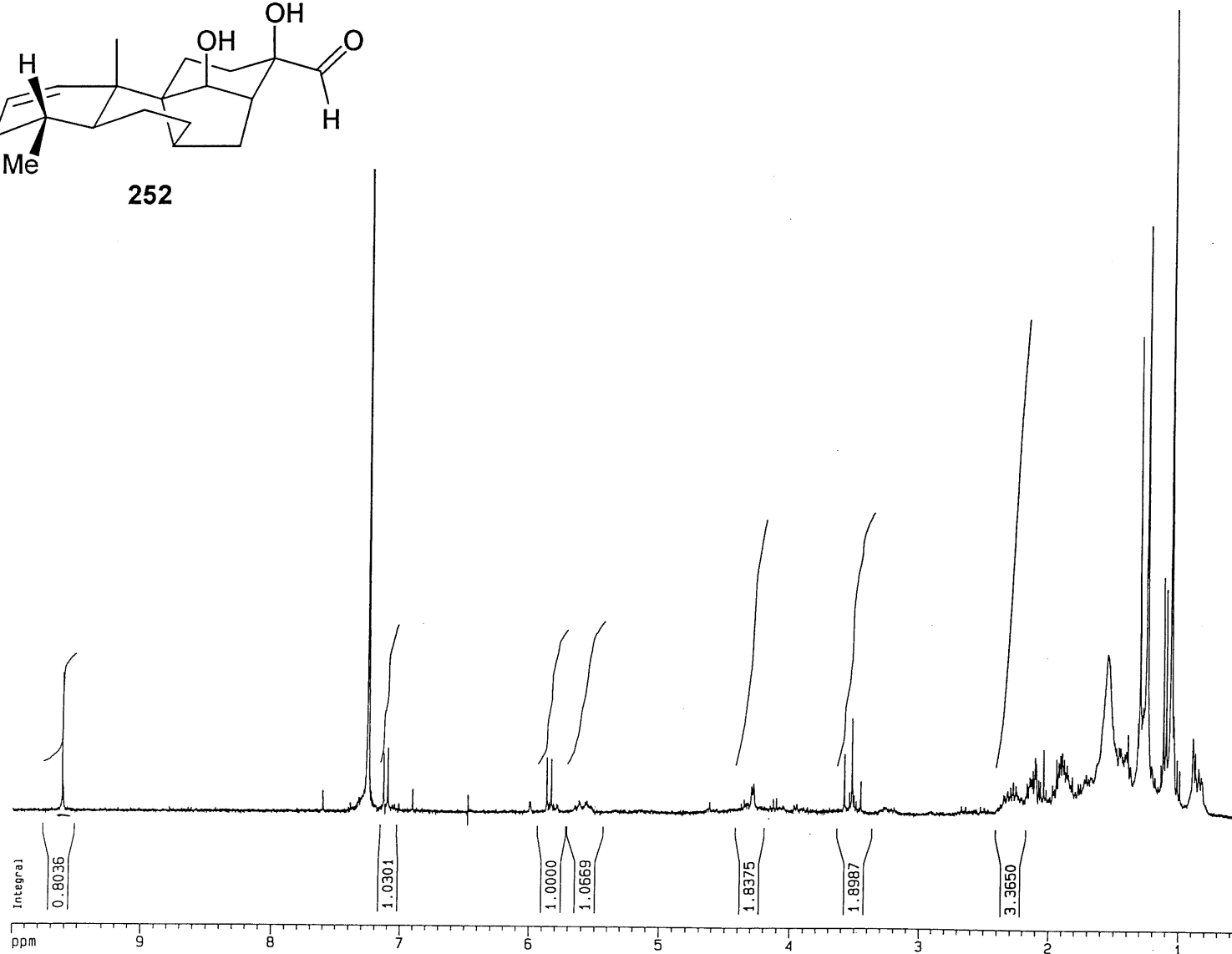


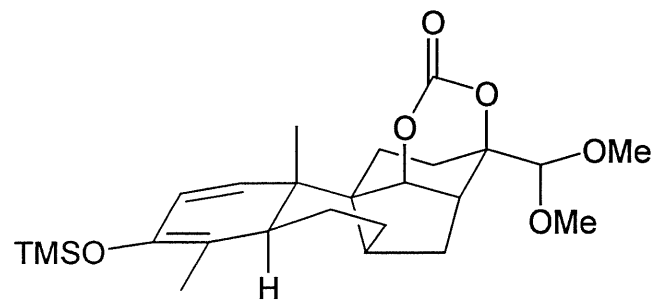
251



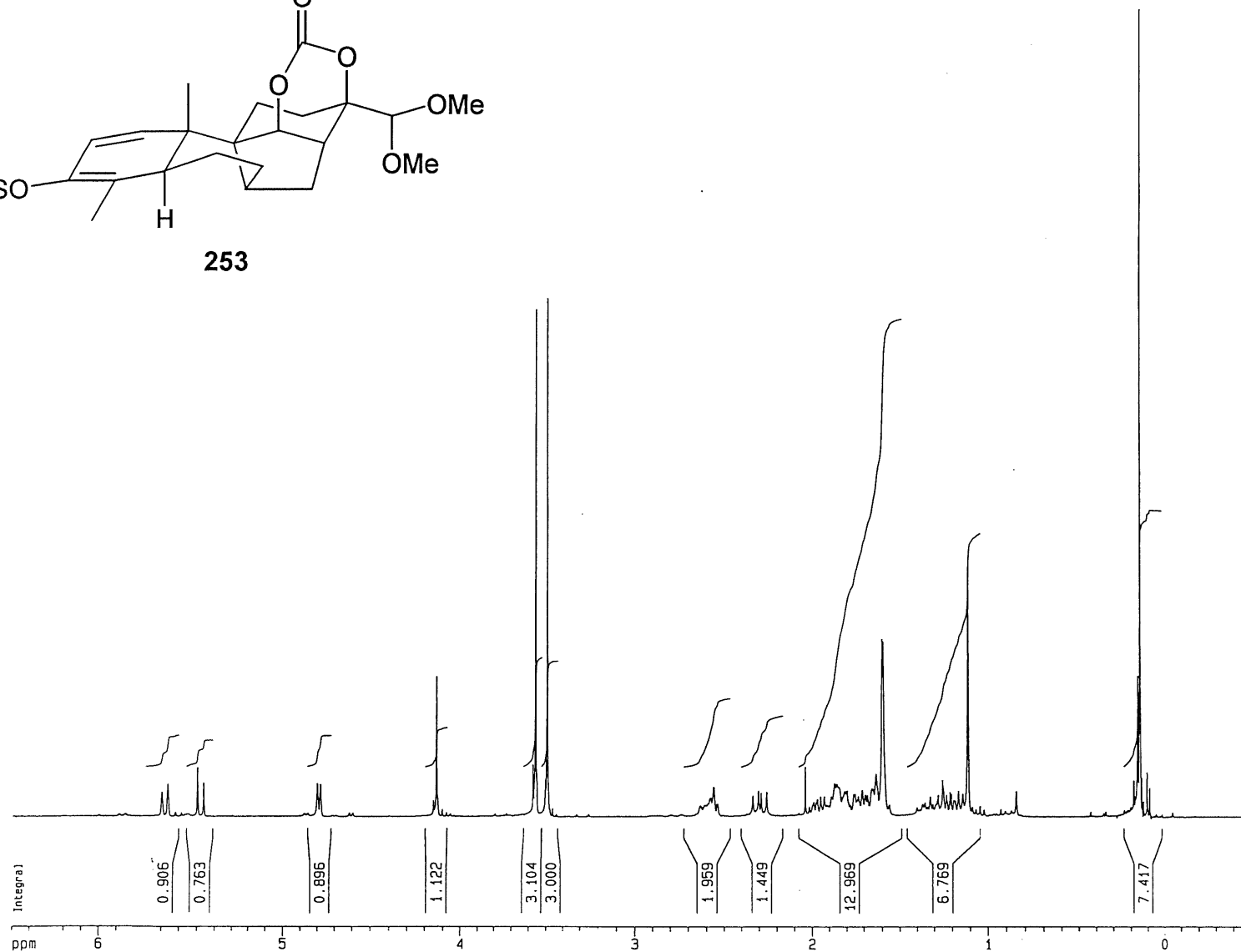


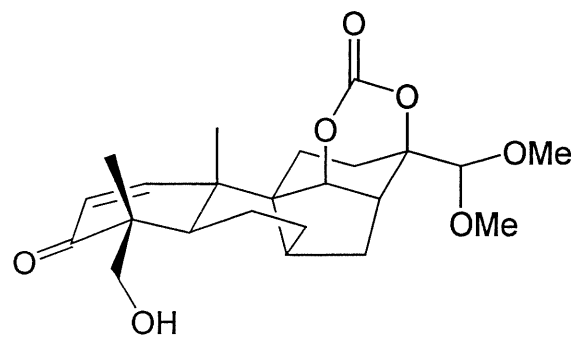
252



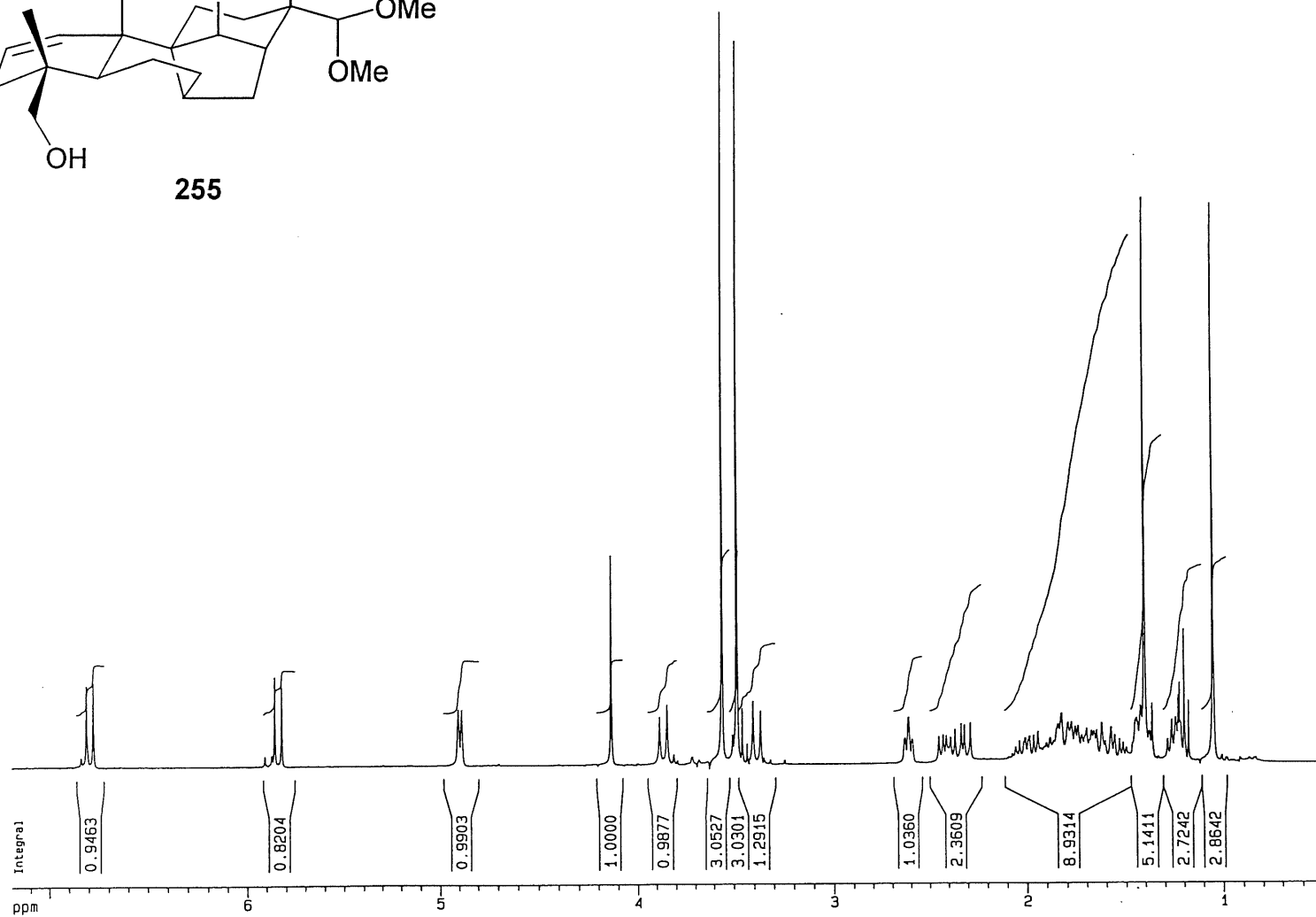


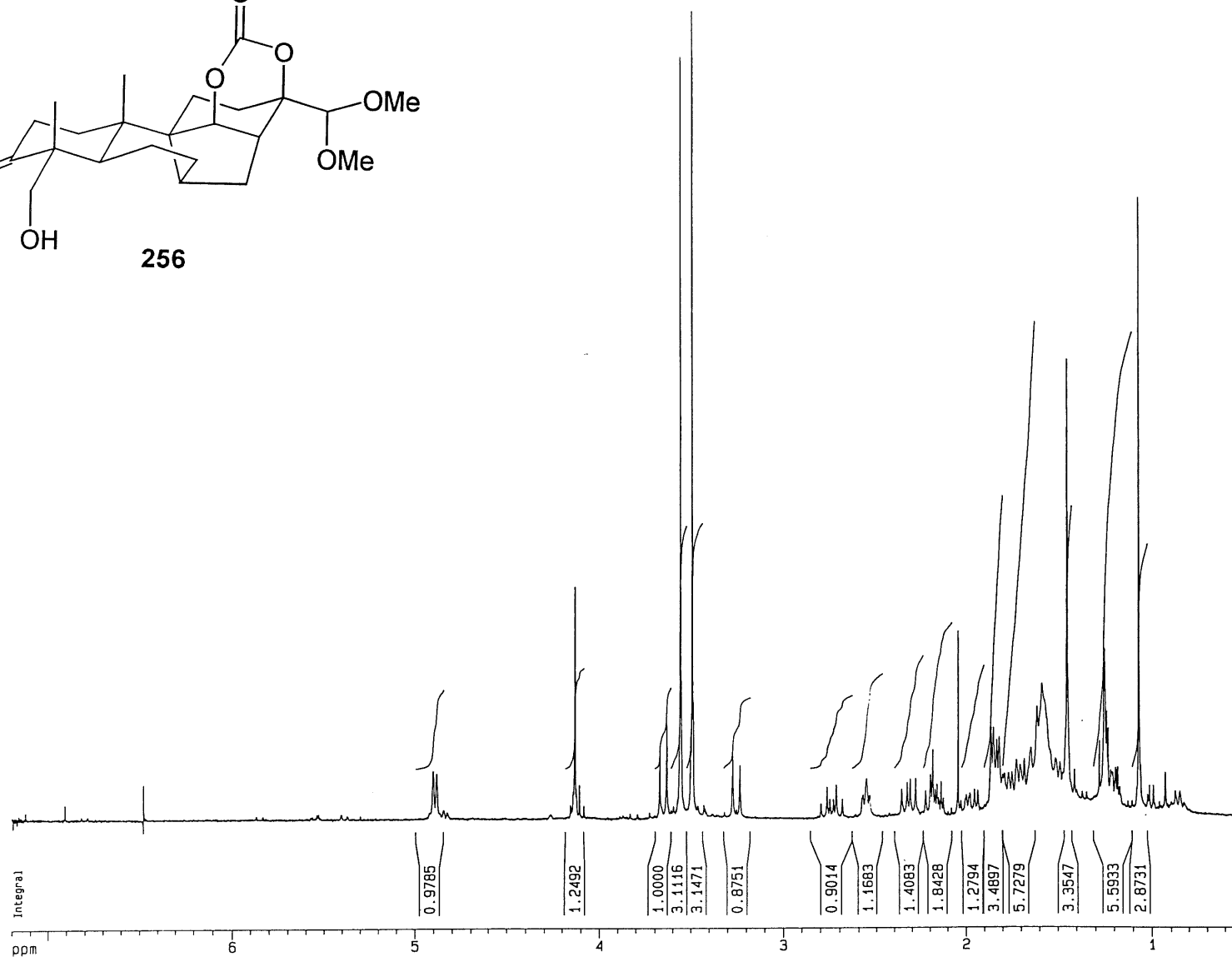
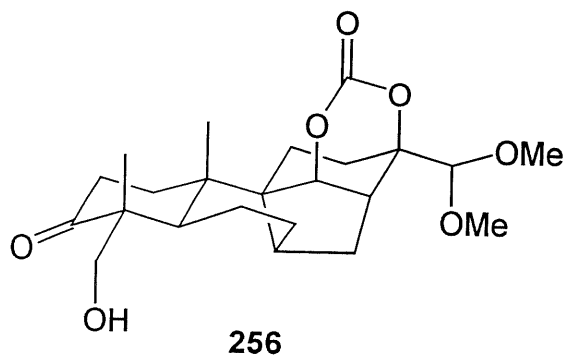
253

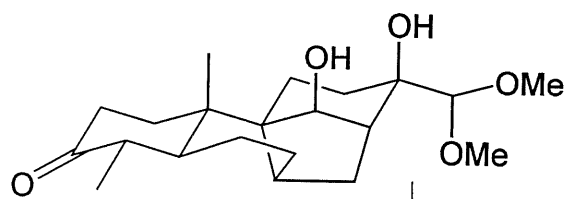




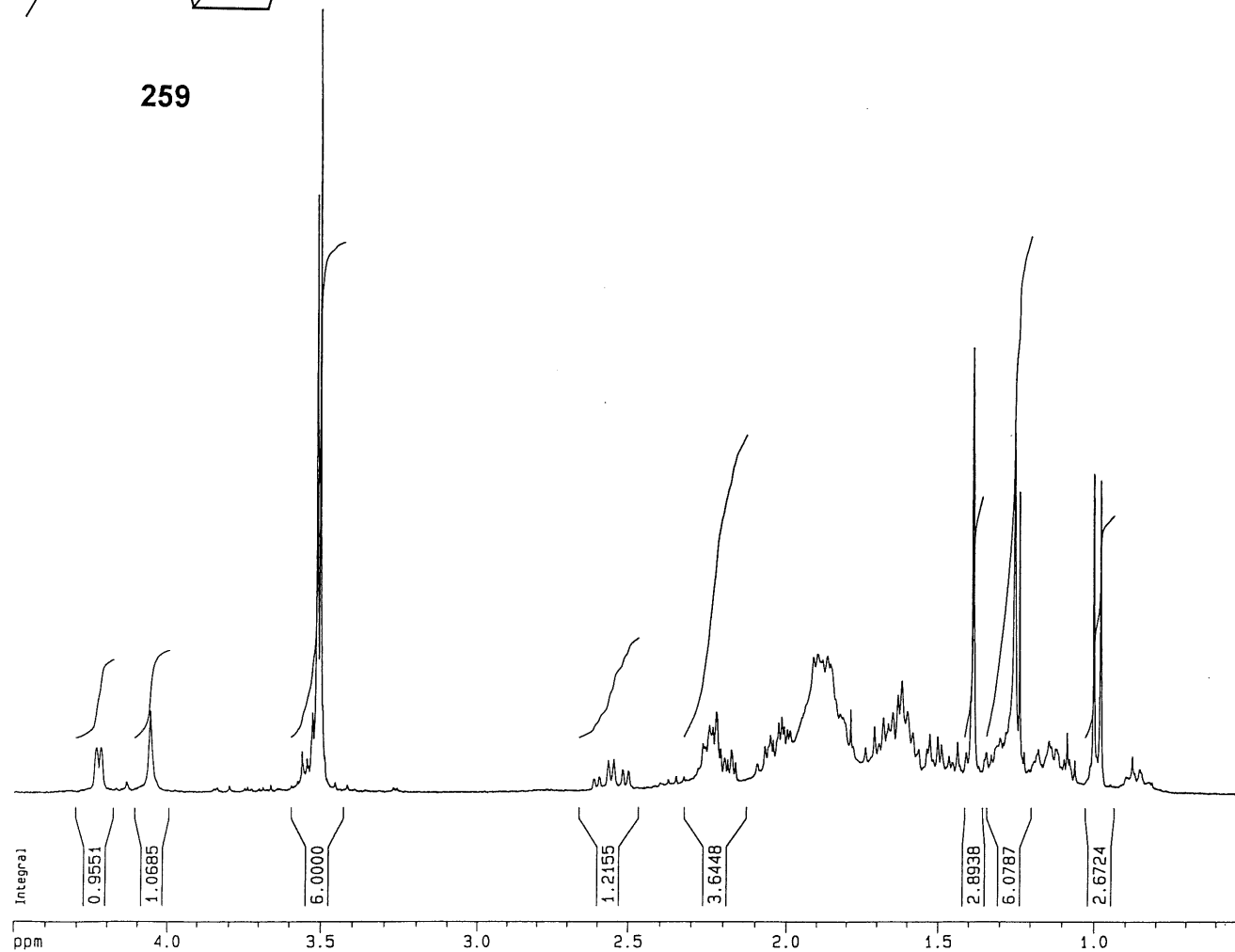
255

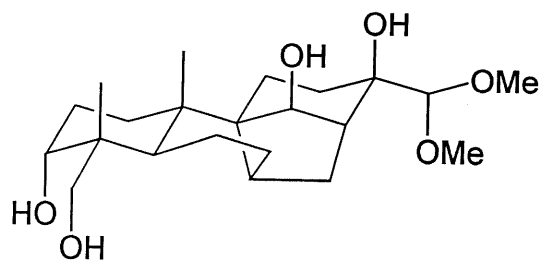




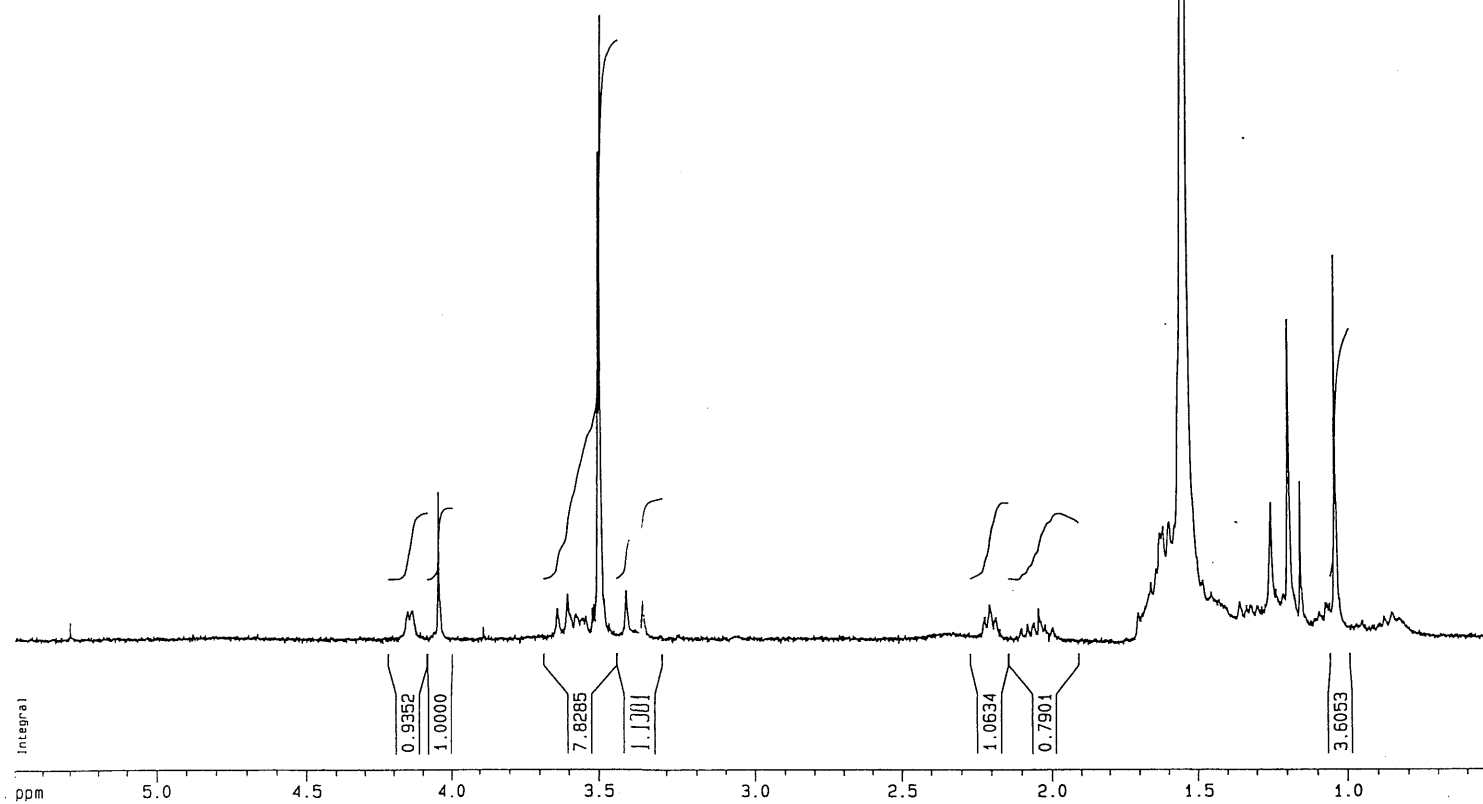


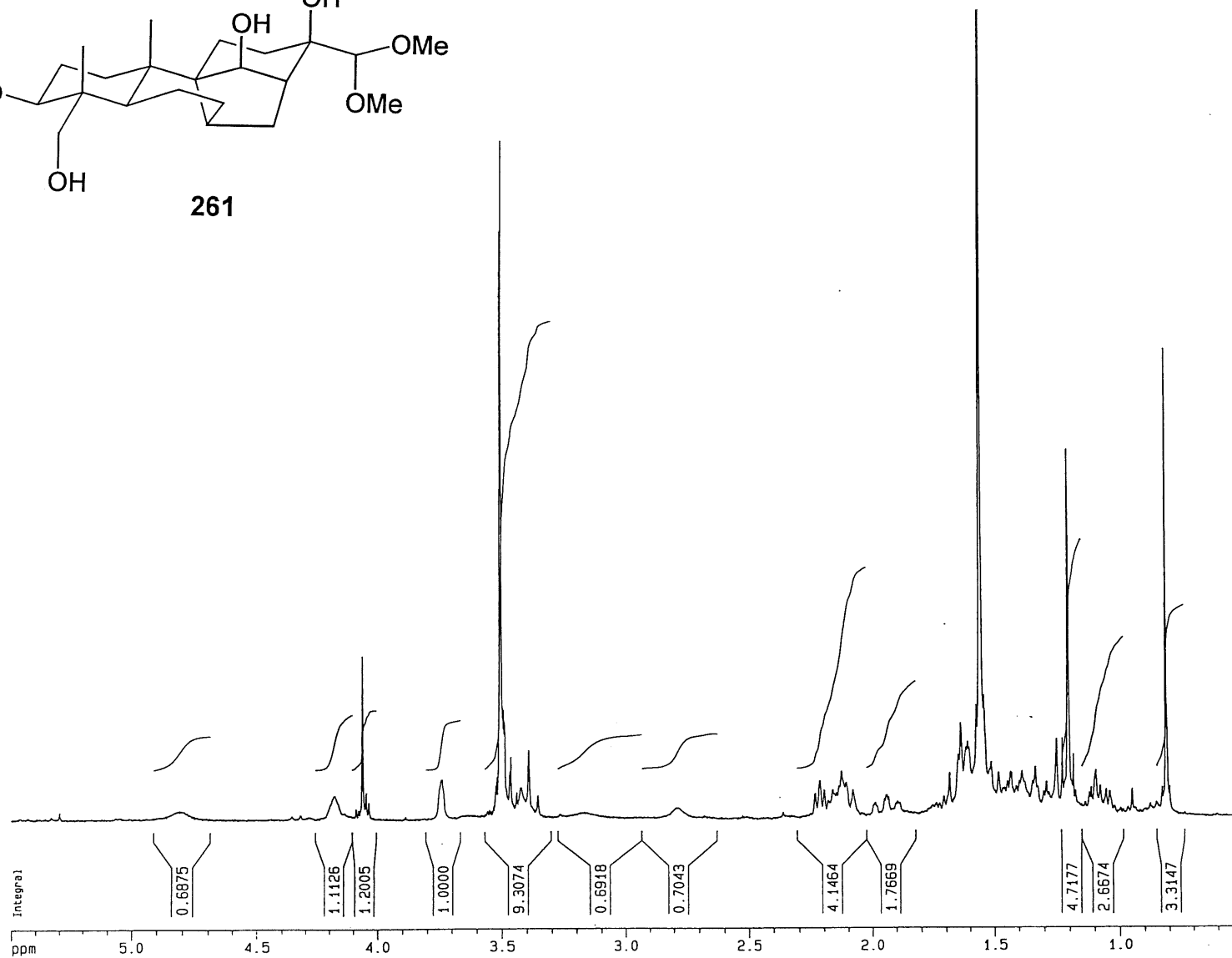
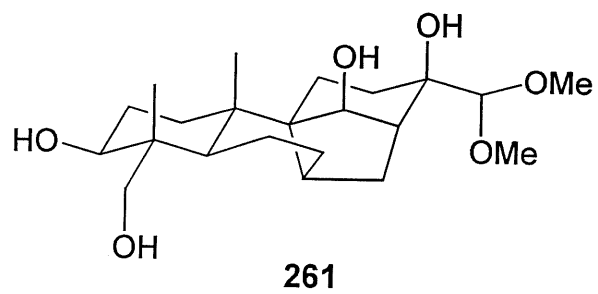
259

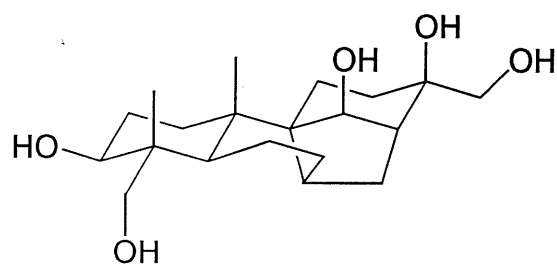




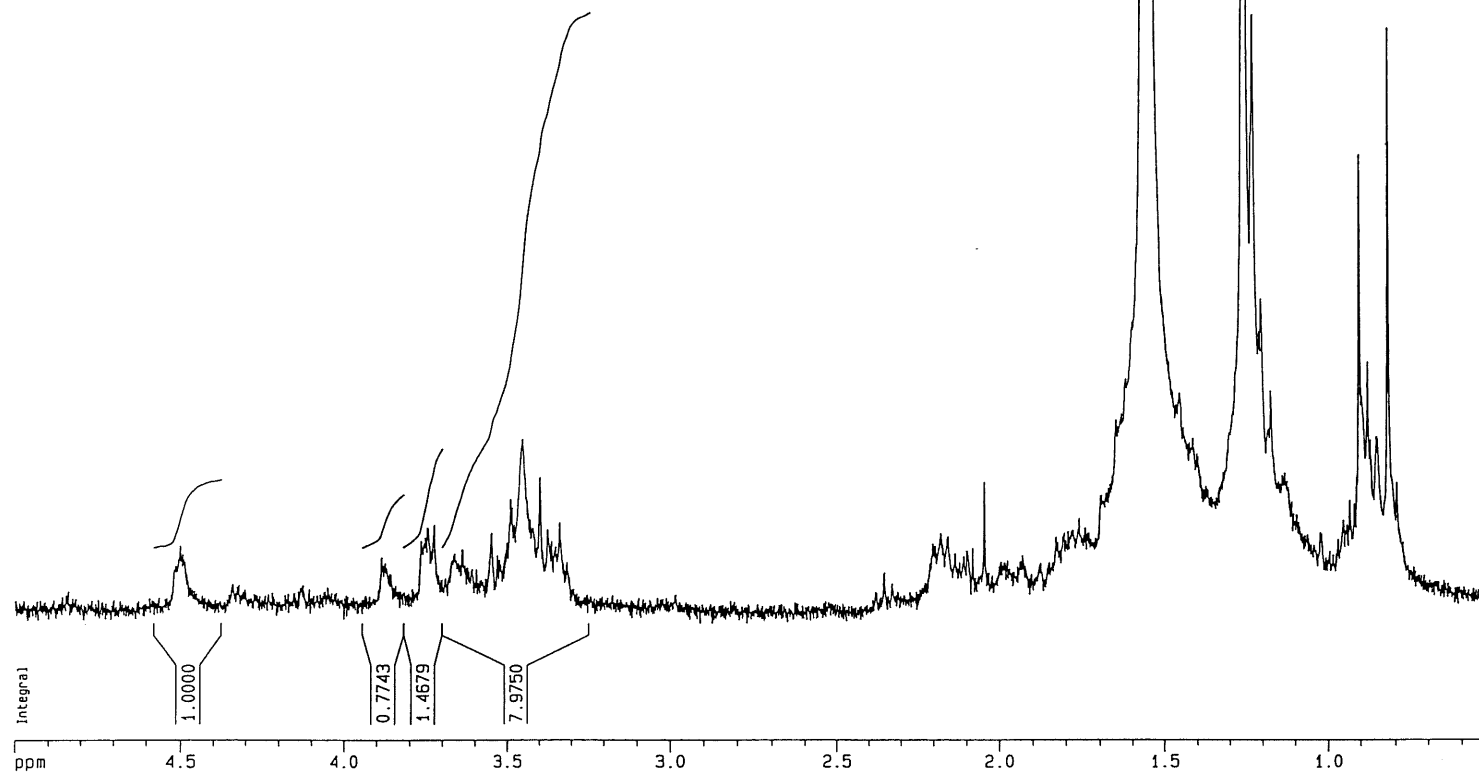
260

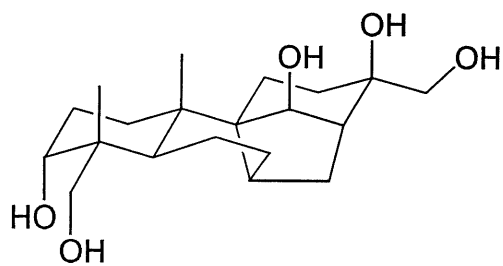




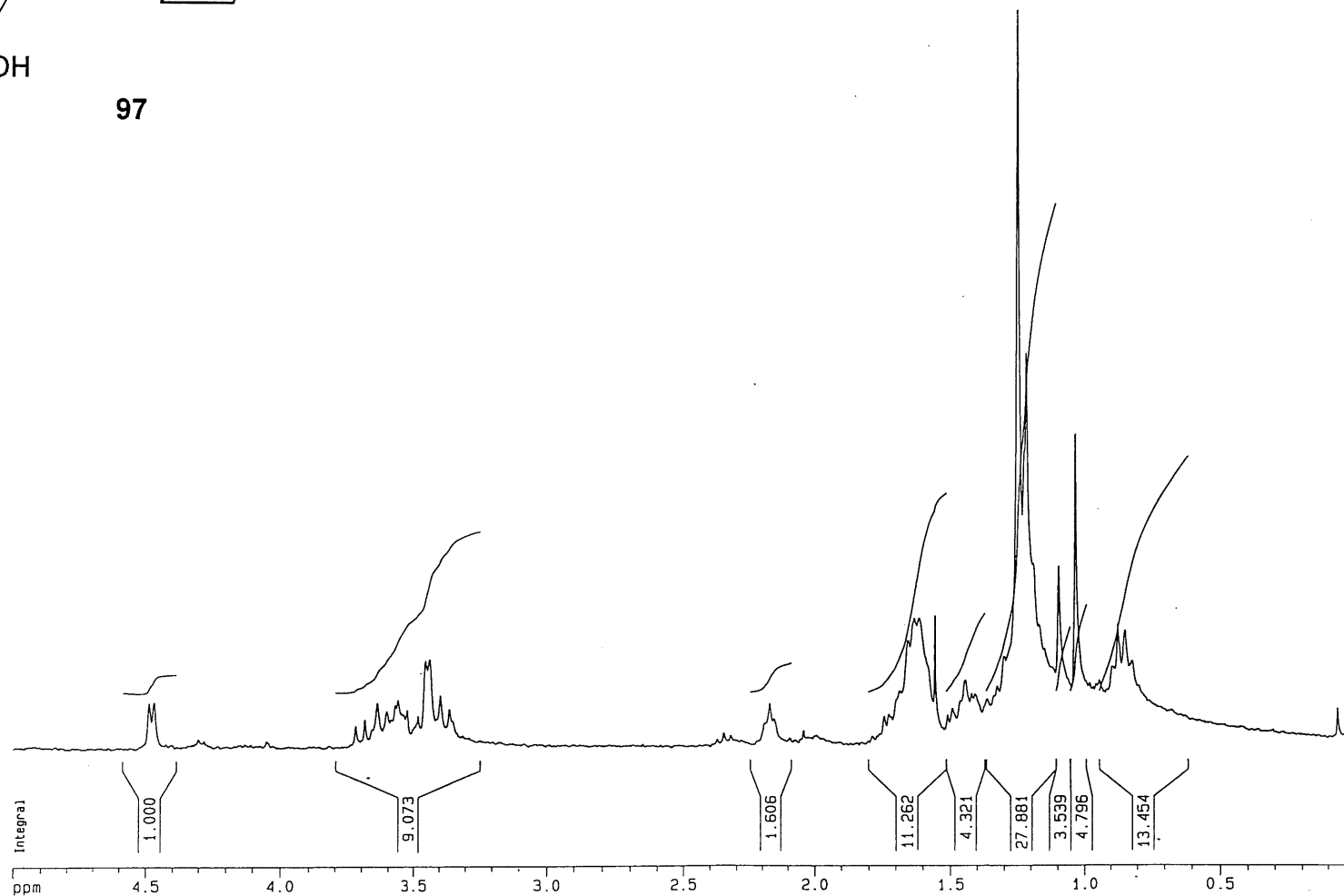


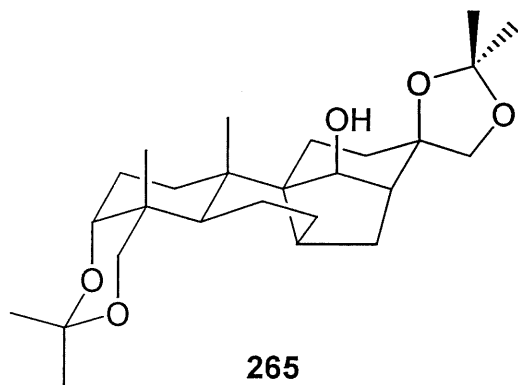
263



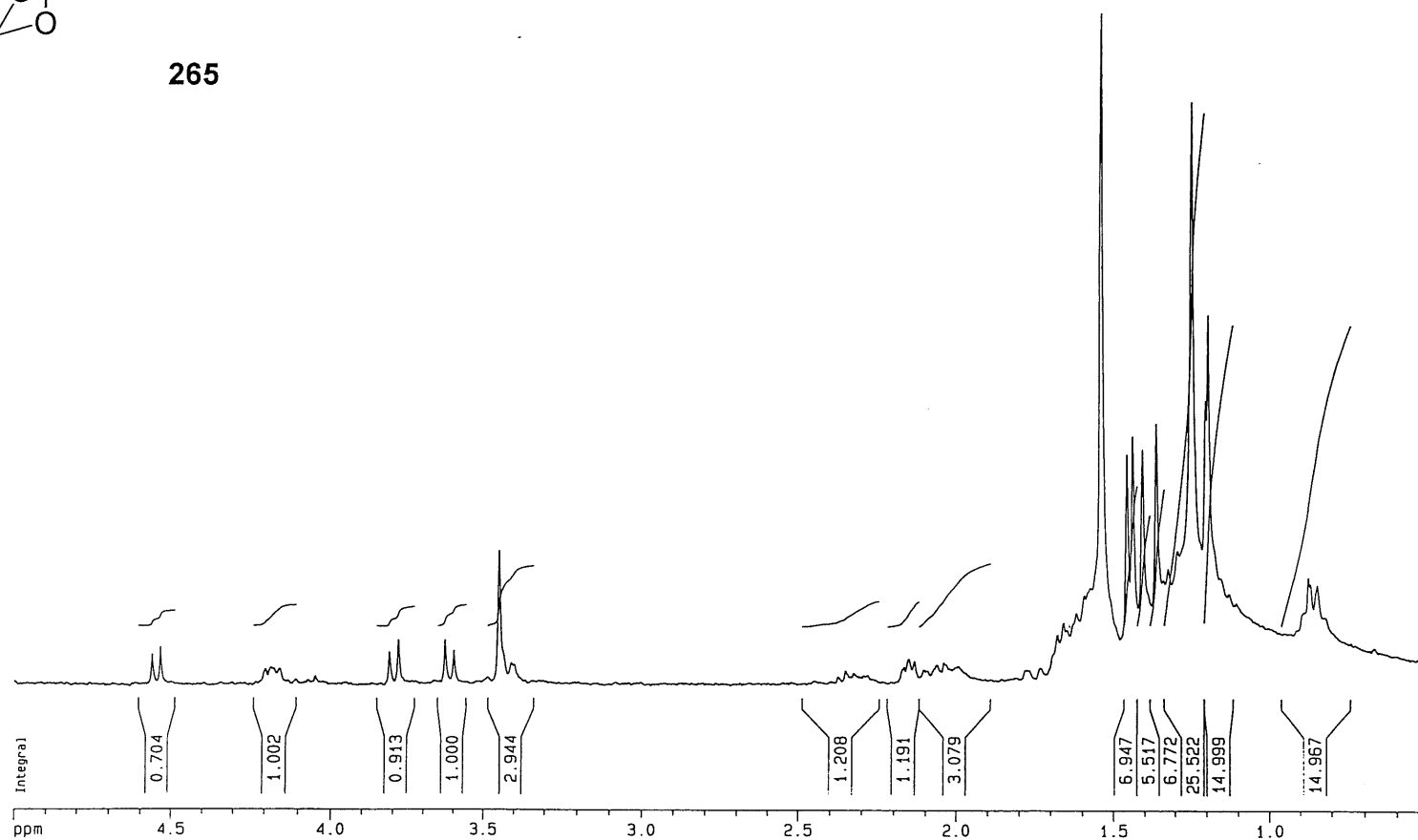


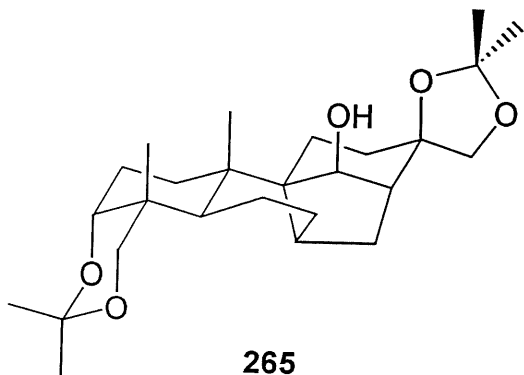
97





265





265

